



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ÜRETRA DARLIĞI TEDAVİ YÖNETİMİNİN BAŞARISINDA
PREDİKTİF FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
ANALİZİ

Dr. Sabri AYDEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Alim KOŞAR

ISPARTA – 2023

BEYAN

“*Üretra Darlığı Tedavi Yönetiminin Başarısında Prediktif Faktörlerin Değerlendirilmesi ve Analizi*” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Sabri AYDEMİR

Danışman

Prof. Dr. Alim KOŞAR

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı bulduğum, bana her konuda destek olan, beraber ameliyatlara girme şerefine ulaştığım, aynı zamanda tez danışmanım olan saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Alim KOŞAR'a sonsuz teşekkürler eder saygı ve minnetlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması aşamasında her kademedeki desteğini hissettiğim klinik becerinin yanı sıra sosyal açılardan çok şey öğrendiğim, gerek kişiliğimde gerek eğitimimde büyük katkısı olan, asistanlığımı yapmaktan gurur duyduğum Hocam Doç. Dr. Osman ERGÜN'e, yine eğitimimde bilgisinden, deneyimlerinden yararlandığım, beraber ameliyatlara girme şerefine ulaştığım, hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen saygıdeğer Hocam Doç. Dr. Sefa Alperen ÖZTÜRK'e sonsuz teşekkürler eder saygı ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi, görgü ve tecrübeleri ile bana destek olan, sadece eğitim alanında değil özel hayatımda da benden desteğini esirgemeyen ve bugüne kadar olduğu gibi bundan sonrada ihtiyacım olduğunda var olduğunu bildiğim Hocam Prof. Dr. Alper Özorak'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim boyunca hekimlik deneyimlerimi ve yeteneklerimi artırabilmemi sağlayan, beraber ameliyatlara girme onuruna sahip olduğum ve bize her zaman bir dost olarak davranıp, bize yol gösteren, değerli hocalarım Prof. Dr. Sedat SOYUPEK, Prof. Dr. Taylan OKSAY ve Prof. Dr. Tekin Ahmet SEREL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çok sevdiğim asistan doktor arkadaşlarım Dr. Kadir ERYILMAZ, Dr. Osman Mert YİRMİBEŞ, Dr. Mustafa Bozlu, Dr. Gönenç KUŞ, Dr. Caner ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiren, isimlerini saymakla bitiremeyeceğim kliniğimiz ve ameliyathanemiz hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hep yanımda olan çok sevdiğim anneme, babama ve kardeşime minnetlerimi sunarım.

Varlığıyla bana güç veren, desteğini her zaman hissettiren, hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Duygu AYDEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ve son olarak varlığı şükür nedenim, ona vakit ayırmamı sabırla bekleyen biricik kızım Cemre AYDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Sabri AYDEMİR

Isparta- 2023



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLERİN DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üretra Embriyolojisi.....	3
2.2. Üretra Histolojisi	5
2.3. Üretra Anatomisi	6
2.3.1. Posterior Üretra.....	7
2.3.1.1. Prostatik Üretra	7
2.3.1.2. Membranöz Üretra	7
2.4. Anterior Üretra	8
2.4.1. Bulbar Üretra	8
2.4.2. Penil Üretra.....	8
2.5. Üretra Darlığı	9
2.5.1. Tanım.....	9
2.5.2. Epidemiyoloji	10
2.5.3. Etyoloji ve Patofizyoloji	10
2.5.3.1. Travmatik Nedenler	11
2.5.3.2. İyatrojenik Nedenler.....	12
2.5.3.3. İnflamatuar Nedenler	13
2.5.3.4. Enfeksiyöz Nedenler	13
2.5.3.5. Patofizyoloji	14
2.6. Üretra Darlığına Klinik Yaklaşım	17
2.6.1. Anamnez	17
2.6.2. Fizik Muayene	18
2.6.3. Üroflowmetri	18

2.6.4. Ürodinami	18
2.6.5. Üretrografi	19
2.6.6. Sistoüretroskopi	19
2.6.7. Ultrasonografi	20
2.6.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Üretrografi.....	20
2.7. Üretra Darlığı Tedavi Seçenekleri.....	22
2.7.1. Konservatif Yöntemler	22
2.7.2. Cerrahi Yöntemler	22
2.7.2.1. Endoluminal Tedaviler; Kör Dilatasyon, İnternal Üretratomi	22
2.7.2.2. Üretroplasti.....	23
2.7.2.3. Üretral Stentler	24
2.7.2.4. Tedavide Yeni Gelişmeler.....	24
2.8. Önceki Çalışmalar ve Prediktif Faktörler.....	26
2.8.1. Darlık Uzunluğu ve Sayısı.....	26
2.8.2. Darlık lokalizasyonu ve Etiyoloji	26
2.8.3. Başarısız Operasyon Sayısı.....	27
2.8.4. Yaşlanma	27
2.8.5. Obezite.....	27
2.8.6. Ek Hastalıklar	27
2.8.7. Kronik Enflamasyon Belirteçleri	28
2.8.7.1. Nötrofil Lenfosit Oranı	28
2.8.7.2. Platelet Lenfosit Oranı	29
2.8.7.3. Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width).....	29
2.8.8. Daha Önceki Çalışmalar	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Hasta Seçim Kriterleri	31
3.2. Veri Toplama.....	32
3.3. Charlson Komorbidite İndeks Skorlama Sistemi	33
3.4. EAU Darlık Sınıflama Sistemi	34
3.5. Operasyon Başarısı ve Prediktif Faktörlerin Değerlendirilmesi	35
3.6. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Histogram Grafikleri	40
5. TARTIŞMA	54

6. SONUÇ	67
ÖZET	68
SUMMARY	69
KAYNAKLAR	70



KISALTMALAR DİZİNİ

AHCPR	: Sağlık Bakım Politika ve Araştırma Ajansı
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ARB	: Angiotensin II Reseptor Bloker
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
CRP	: C-reaktif Protein
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diyabetes Mellitus
DRM	: Dijital Rektal Muayene
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
ED	: Erektile Disfonksiyon
EPA	: Eksizyon Primer Anastomoz
fGU	: Free-Graft Üretroplasti
Fr	: French
HT	: Hipertansiyon
IL13	: İnterlökin 13
İÜ	: İnternal Üretratomi
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hasarı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LS	: Liken Sklerozis

LH	: Lütinizan Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGU	: Non-gonokokal Üretrit
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PDE-5	: Fosfodiesteraz 5
PLO	: Platelet Lenfosit Oranı
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği (Red cell distribution width)
RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi
SVO	: Serebro Vasküler Olay
TGF- β	: Transforming Growth Factor β
TH1	: T Helper 1
TH2	: T Helper 2
TSP 1	: Trombospondin 1
TUR-P	: Transüretral Prostat Rezeksiyonu
USG	: Ultrasonografi
ÜD	: Üretra Darlığı
VCUG	: Voiding Sistoüretrografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Ürogenital sistem farklılaşması	3
Şekil 2.2. Allantois kesesi bölümleri	4
Şekil 2.3. Fossa navicularis ve üretral meatus gelişimi	5
Şekil 2.4. A. Üretra histolojik kesit, B. Üretral lümen şematik gösterim	6
Şekil 2.5. Üretra anatomik bölümleri.....	6
Şekil 2.6. Verumontanum üzeri utrikulus prostatikus ve yanlarda ejakulatör kanal orifisleri	7
Şekil 2.7. Üretra ve penis kanlanması.....	9
Şekil 2.8. Yara iyileşmesi aşamaları	15
Şekil 2.9. Üretra darlığı tanısal yaklaşım algoritması.....	21
Şekil 4.1. Histogram grafikleri.....	42

GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1. Ek Hastalıklar için Betimsel İstatistik Değerleri	37
Grafik 4.2. Kaplan-Meier Nüksüz Sağkalım Eğrisi	53



TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Üretra Darlıkları Etyolojisi	11
Tablo 3.1. Hasta Seçim Kriterleri.....	32
Tablo 3.2. Charlson Komorbidite İndeksi	34
Tablo 3.3. EAU Darlık Sınıflama Sistemi.....	34
Tablo 4.1. Demografik Özellikler için Betimsel İstatistik Değerleri	36
Tablo 4.2. Alışkanlıklar için Betimsel İstatistik Değerleri.....	36
Tablo 4.3. Uroflowmetri için Betimsel İstatistik Değerleri.....	37
Tablo 4.4. Laboratuvar Parametreleri için Betimsel İstatistik Değerleri.....	38
Tablo 4.5. Darlık Karakteristikleri için Betimsel İstatistik Değerleri	39
Tablo 4.6. Post-operatif Tedavi Modaliteleri için Betimsel İstatistik Değerleri	39
Tablo 4.7. Kolmogorov-Smirnov Normallik Testi.....	40
Tablo 4.8. Demografik Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları	43
Tablo 4.9. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları	44
Tablo 4.10. Pre-operatif Üroflowmetri Değişkenlerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları .	45
Tablo 4.11. Laboratuvar Parametreleri Değişkenlerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları .	46
Tablo 4.12. Alışkanlık Değişkenlerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları	47
Tablo 4.13. Ek Hastalık Değişkenlerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları	48
Tablo 4.14. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları	49
Tablo 4.15. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları.....	49
Tablo 4.16. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları.....	50
Tablo 4.17. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları.....	50
Tablo 4.18. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları.....	51

Tablo 4.19. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları	51
Tablo 4.20. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları	52
Tablo 4.21. Değişkenlerin Nüks Gelişim Zamanına Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Kaplan-Meier Testi Bulguları	52



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üretra darlığı (ÜD), üretra lümeninin sıklıkla fibrozise sekonder daralması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır[1, 2]. Hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve bir dizi semptomla kendini gösterir, bunlar arasında zayıf işeme, işemede zorlanma, işemeye başlamada gecikme, sık idrara çıkma, mesanenin tam olarak boşaltılamaması hissi ve işeme sonrası damlama sayılabilir[3]. Darlığın üretral yerleşimine ve ciddiyetine bağlı olarak semptomların şiddeti değişir. İdiyopatik, iyatrojenik, enfeksiyonlar, travma ve liken sklerozis (LS) gibi sebeplerden kaynaklanabilir [4]. ÜD'nin prevalansı yaklaşık olarak %0,9'dur[5].

ÜD cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Tedavi yöntemleri arasında mekanik dilatasyon, endoskopik internal üretratomisi (İÜ) ve açık üretroplasti gibi farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Mekanik dilatasyon, tedavi seçenekleri arasında en eski olanıdır. Ancak günümüzde, endoskopik tekniklerdeki ilerlemeler nedeniyle popülerliğini kaybetmiştir. Mekanik dilatasyon, bazı durumlarda darlığın nüksünü geciktirmek için ek bir tedavi olarak kullanılabilir.

İÜ, darlık bölgesini endoskopik olarak keserek açmayı amaçlar. Bu teknik, özellikle öğrenme eğrisinin kısa olması, pratik uygulanabilirlik ve lokal anestezi altında yapılabilmesi nedeniyle birçok ürolog tarafından tercih edilmektedir. Ancak İÜ sonrası, hastanın geçirdiği operasyon sayısına, darlık segmentinin uzunluğuna, yerleşimine ve adedine bağlı olarak %20 ila %80 arasında nüks gözlemlenebilmektedir [6]. Özellikle tekrarlayan endoskopik tedaviler sonrası daha sık nüks görülür ve darlık bölgesindeki fibrozis yoğunluğu daha da fazlalaşır bundan dolayı başarısız endoskopik prosedürler, bu hastalara açık üretroplasti ameliyatının önerilmesini gerektirir [4].

Darlık uzunluğu üç santimetreden kısa olan hastalarda, darlık bölgesinin eksizyonu ve uç uca üretra anastomozu önerilirken, daha uzun darlık segmentlerinde anastomoz için greft kullanılması gerekebilir[3, 7]. Bukkal mukoza, en çok tercih edilen greft dokusudur [8]. Bu seçimin başlıca nedenleri, bu dokunun kolay ulaşılabilir olması, düşük post-operatif morbidite, yüksek hasta memnuniyeti, kıl-saç içermemesi, kolay şekillendirilebilmesi, minimal inflamatuvar yanıt ve esnek

yapısına sahip olmasıdır[9]. Ancak üretroplasti öğrenme eğrisinin uzun olması, maliyetinin yüksek olması ve uygulanabilen merkezlerin kısıtlılığı nedeni ile günümüzde ÜD tedavisinde birinci seçenek olarak karşımıza çıkmamaktadır.

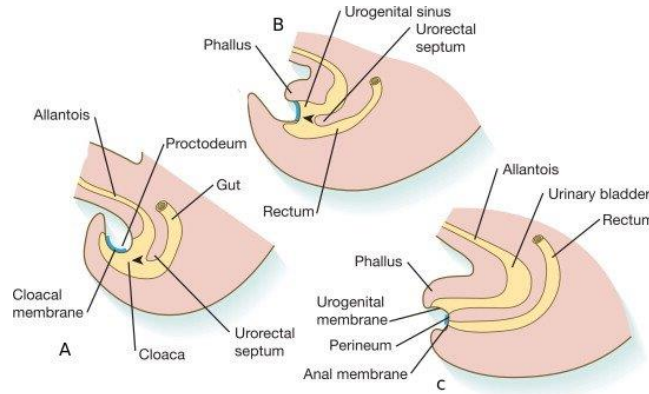
ÜD tedavisi konusunda halen bir görüş birliği mevcut değildir. En sık tercih edilen tedavi yöntemi olan İÜ sonrası nüks oranlarının yüksek olması nüksü azaltmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun göstergesidir. Nüksün önlenmesi veya önlenemeyecek hastalarda alternatif tedavi yöntemlerine yönelmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, İÜ operasyonu sonrası nüks gelişen hastaları önceden tespit etmeye yönelik veriler elde etmektir. Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve ÜD'ye ilişkin özelliklerinin, nüks riskini tahmin etmede etkili olup olmadığını değerlendirmek ve ayrıca operasyon sonrası uygulanan takip ve tedavi yöntemlerinin nüks üzerindeki etkisini incelemektir.

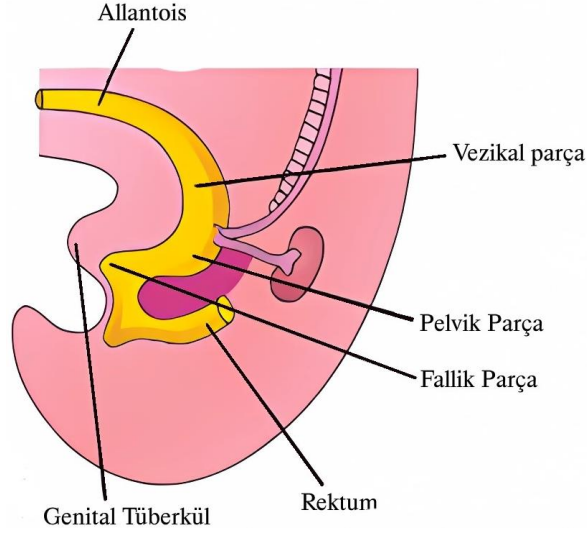
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üretra Embriyolojisi

Embriyolojik gelişimin 3. haftasında trileminar disk şeklinde bulunan embriyoda üstte amniyotik kese altta ise yolk sak kesesi yer alır. Trileminar diskin dorsale kıvrılması ile yolk sak kesesi içeri alınırken yolk sak kesesinden bir uzantı olarak gelişen allantois kesesi umbilikal korda yakın dışa yerleşimli bulunur [10]. Allantois kesesi ile yolk sak kesesi kloakal membranda birleşmektedir. Gelişmemiş canlılarda feçes, reproduktif salgılar ve üre kloaka aracılığı ile atılırken, insanlarda yolk sak ile primitif ürogenital sinüs urorektal septum ile ayrılır (şekil-1). Bu ayrışma sonrası anorektal kanal, anal membran, ürogenital sinüs ve ürogenital katlantılar farklılaşır. Bu septum ileride perineal cisime dönüşür ve pelvik taban kasları bu yapıdan gelişir[11]. Ayrıca 4-5. haftalarda kloakal membranın yan taraflarından genital tüberkül gelişir. Genital tüberkül 3 germ tabakasını da barındırmaktadır[12]. Embriyoda 9. haftada erkekte gonadlarda leydig hücreleri oluşur. Hipofizden salgılanan lüteinizan hormon (LH) etkisi ile testosteron üretimi başlar ve ürogenital sinüste daha potent formu olan dihidrotestosteron (DHT)'a dönüşür. Bu dönüşüm ürogenital sinüsün ve genital tüberkülün erkek yönünde farklılaşmasından sorumludur[11-13].

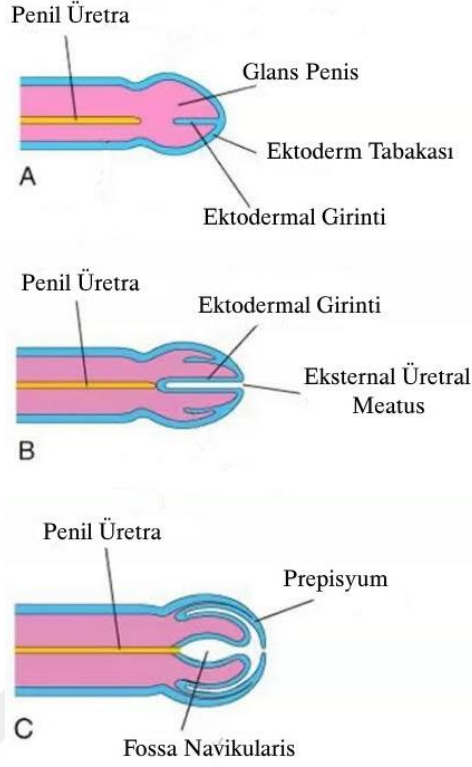


Şekil 2.1. Ürogenital sistem farklılaşması, A; yolk sak kesesi ve allantois kesesi kloakaya açılmakta, B; Urorektal septum ilerleyerek yolk sak kesesini ve urogenital sinüsü birbirinden ayırmakta, C; Urorektal septum tarafından ayrılmış yolk sak kesesi ve primitif urogenital sinüs



Şekil 2.2. Allantois kesesi bölümleri

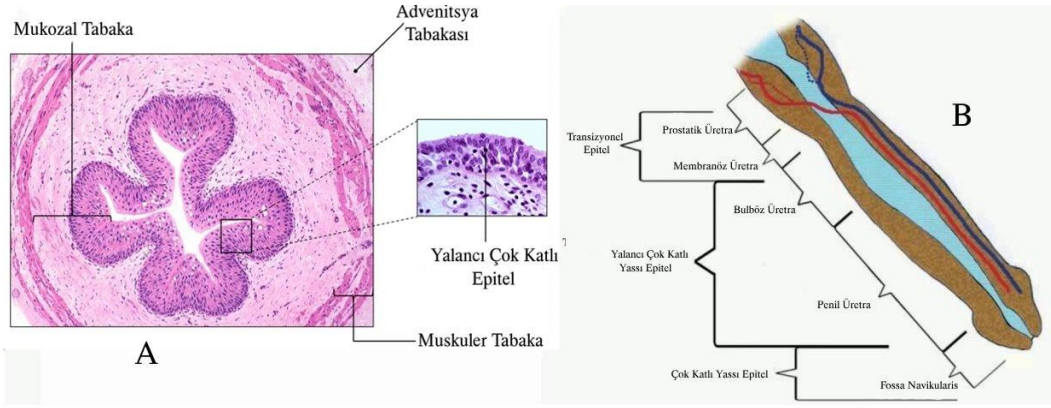
Allantois kesesi temel olarak üç bölümden oluşur. Kaudalde vezikal parça, ortada pelvik parça ve son olarak fallik parça yer alır (Şekil 2.2). Embriyolojik gelişim sırasında allantoisin proksimal bölümünden urakus gelişir. Urakus ilerleyen dönemde körleşerek median umbilikal ligamanı oluşturur. Vezikal bölüm mesaneninin büyük kısmını oluştururken trigon pelvik parçadan gelişir. Pelvik parçadan ayrıca duktuslar ve üreterler gelişir[11]. Duktusların ve üreterlerin migrasyonuna ilişkin net bir mekanizma saptanamamış olup böbreklerin kaudale göçü esnasında üreterleri yukarıya çekmesi olası bir neden olarak düşünülmektedir[11, 12]. Pelvik parçadan prostat, prostatik üretra ve pelvik diyafram gelişir. Pelvik diyafram içerisinde membranöz üretra gelişir. Membranöz üretranın orijini allantoisin pelvik parçasıdır. Fallik parça ise genital tüberkül ile birleşerek erkeklerde penis ve penil üretrayı oluşturur [14]. Allantoisten gelişen penil üretra 14. haftaya kadar kör sonlanır ve penis distaline kadar ulaşamaz. İlerleyen süreçte genital tüberkül proksimalinden göç eden hücreler ile fossa navikularis ve üretral meatus gelişmektedir (Şekil 2.3). Bu nedenle fossa navikularis ve meatus çok katlı yassı epitelle döşeliyken penil üretranın büyük kısmı ve membranöz üretra yalancı çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir[10-12].



Şekil 2.3. Fossa navikularis ve üretral meatus gelişimi

2.2. Üretra Histolojisi

Histolojik yapı embriyolojik gelişim kökenlerine göre farklılık gösterir. Prostatik üretra ve membranöz üretra transizyonel epitel ile döşeli iken bulbar üretra ve penil üretranın büyük kısmı yalancı çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Penil üretra distali, fossa navikularis ve eksternal meatus çok katlı yası epitel ile örtülüdür (Şekil 2.4). Bu epitel ciltte de devam eder. Membranöz üretra etrafında pelvik tabanda yer alan çizgili kas lifleri bulunur. Bu kaslara eksternal sfinkter denir ve istemli olarak kasılır ve gevşer. [15, 16].

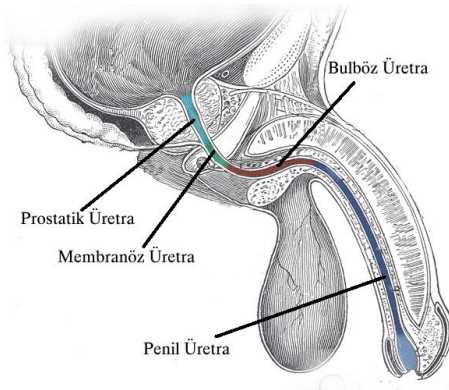


Şekil 2.4. A. Üretra histolojik kesit, B. Üretral lümen şematik gösterim

Üretranın histolojik kesiti; mukozal tabaka, muskuler tabaka ve adventisya tabakasından oluşmaktadır (Şekil 2.4). Özellikle membranöz üretrada litre bezleri yer alır. Bu bezler morgagni lakunalarına (üretradaki girinti çıkıntılı yapılara) açılarak, üretraya salgı üretir ve nemli kalmasını sağlar [17]. Erkek üretrası ve kadın üretrası embriyolojik gelişim aşamaları farklı olduğu için histolojik olarak da farklıdır. Kadın üretrası erkekteki prostatik üretranın homologudur [18].

2.3. Üretra Anatomisi

Üretra miksiyon esnasında pasif olarak görev yapan, mesaneden vücut dışına uzanan tüp şeklinde bir organdır. Lümeni yaklaşık 8-10 mm çapında olup miksiyon dışında kapalıdır. Erkeklerde penis içinde seyrederek ve uzunluğu yaklaşık 20 cm kadardır. Kadınlarda yaklaşık 4 cm uzunlukta olup erkeklerin aksine reproduktif sistemle ilişkisi yoktur. Erkek üretrası posterior ve anterior olarak 2 ana bölümde incelenmektedir (Şekil 2.5).

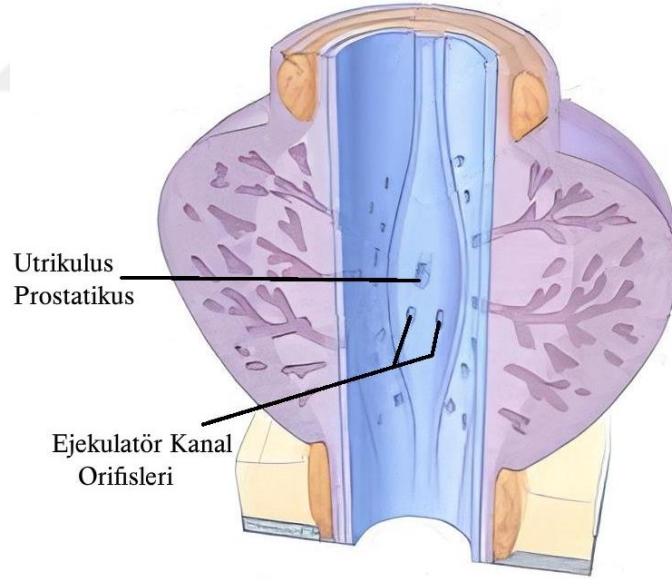


Şekil 2.5. Üretra anatomik bölümleri

2.3.1. Posterior Üretra

2.3.1.1. Prostatik Üretra

Üretranın mesane boynu ile membranöz üretra arasında yer alan yaklaşık 3 cm uzunluğundaki bölümüdür. Preprostatik üretra etrafı düz kas hücreleri ile çevrilidir ve internal sfinkteri oluşturur [19]. İstemsiz kontinanstı sorumludur ve sempatik aktivite ile kontrol edilir. Prostatik üretra genişleme özelliği en yüksek olan ve en geniş üretra bölümüdür. Puboprostatik ligamentler ile pubis kemiğine bağlanarak sabitlenmiştir, bu nedenle hareket etmez [18]. Bu bölgenin arkasında, uzunlamasına seyreden yüzeyel kas lifleri ve üzerini kaplayan mukoza katlarına sahip olan plikaya "krista üretralis" denir. Krista üretralisin yan taraflarındaki çukurluklara ise "sinüs prostatikus" adı verilir. Prostat bezi kanalları bu sinüslere açılır[20]. Krista üretralisin ortasındaki çıkıntıya "verumontanum" denir ve burada müller kanalının embriyolojik artığı olan "utrıkulus prostatikus" bulunur [20]. Verumontanumun yan taraflarına ejakulatör kanallar açılır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Verumontanum üzeri utrikulus prostatikus ve yanlarda ejakulatör kanal orifisleri

2.3.1.2. Membranöz Üretra

Ürogenital diyaframın içinde yaklaşık 2 cm uzunluğunda en kısa olan bölümdür. Üretranın meatustan sonra en dar olan bu kısmının etrafı çizgili kaslar ile

çevrilidir ve istemli kontinansta rol alır[21]. Anatomik çalışmalar, bu çizgili kas liflerinin arka tarafta birleşmediklerini ve üretranın ön tarafında daha yoğun bir şekilde uzandıklarını göstermektedir[21]. Membranöz üretra, pelvik travmalara karşı daha savunmasızdır ve genellikle pubik kemiğe yakınlığı nedeniyle travma sonucu oluşan üretra yaralanmalarının en riskli bölgesidir[22].

2.4. Anterior Üretra

2.4.1. Bulbar Üretra

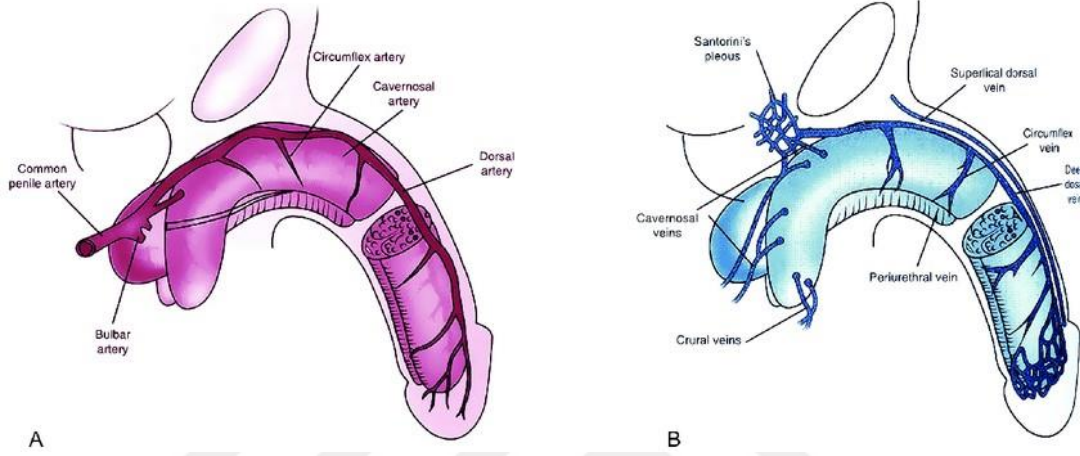
Ürogenital diyaframdan başlayan, penoskrotal bileşke kadar yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda olan bölümdür. Korpus spongiosum ile çepeçevre sarılmıştır. Spongios dokü, bulbospongios kası tarafından çevrelenir. Bu kas, miksiyon sonrası üretrada kalan idrarı atmada ve ejakülasyonun daha etkili olmasında rol oynar. Bulbar üretra rekonstrüksiyon cerrahisi geçiren hastalarda bu kas genellikle zarar görür. Dolayısıyla, bu hastalarda terminal damlama ve ejakülasyon gücünün azalması gibi sorunlar ortaya çıkabilir[23]. Bulbar üretra, posteriorunda pubik kemik ile komşuluğu bulunması nedeniyle ata biner tarzda düşmelerde yaralanma riski yüksektir. Daha düşük enerjili kronik travmalar aynı sebepten ilerleyen süreçte darlık gelişmesine neden olabilir[22].

2.4.2. Penil Üretra

Peniste, fossa navicularis ile suspansör ligament arasında, korpus spongiosum ile çevrili seyreden en uzun üretra bölümüdür. Dorsalinde korpus kavernozumlar yer alır. Korpus kavernozumlar, glans penis içine uzanmaz ve fossa navicularis adı verilen bölge tamamen spongiyoz dokü ile çevrelenir[18]. Üretranın en dar yeri eksternal meatustur.

Erkek üretrası, iki ana arter sisteminden beslenir. Bu sayede cerrahi müdahaleler sırasında iskemi riski azalmaktadır. Bunlardan biri, dorsal penil arter diğeri ise bulbar arterdir. Bulbar arter, üretra ve spongiosumu antegrad yolla beslerken, dorsal arter, glans penise kan akımını sağlar. Glans penis spongiosumunun geri kalanıyla ilişkili olduğu için, dorsal arter retrograd yolla üretranın ve spongiosumun distal kısmını besler[24]. Üretranın ve spongiosumun venöz drenajı,

glans penisin distalindeki bir pleksus tarafından sağlanır. Bu pleksus, spongiosumun içinden uzanan periüretral venleri içerir ve bu venler, korpus kavernozumların yan taraflarından gelen sirkumfleks venlere dökülür. Daha sonra bu venler, derin dorsal vene bağlanır[24]. Bu venler, pubik kemiğin proksimalinde yer alan Santorini pleksusuna venöz drenaj sağlar (Şekil 2.7). Lenfatik drenajı ise hipogastrik ve common iliak lenf bezlerine dökülür [18].



Şekil 2.7. Üretra ve penis kanlanması [25]

Üretranın sinirsel innervasyonu; erkeklerde, anterior üretra, perineal sinirin bir dalı olan üretrobulbar sinir tarafından uyarılır. Membranöz üretradaki eksternal sfinkterin kontrolü somatik sinirler tarafından, yani n. pudendalis ile gerçekleşir[18]. Kadınlarda ise tüm üretra, hem somatik hem de otonom sinirler tarafından uyarılır. Eksternal sfinkterin uyarımı somatik liflerle sağlanırken, internal sfinkterin uyarımı parasempatik alfa-adrenerjik sinirler aracılığıyla gerçekleşir [26]. Pudental sinir (S2-S4) liflerinin dallarıyla penisin somatik duyusundan sorumludur. Pudental sinir, Alcock kanalını terk ettikten sonra levatör ani kasını ve iskiokavernöz ile bulbokavernöz kaslarını uyarır. Pelvis ve perinenin sensöryel duyusu da pudental sinir tarafından sağlanır [18].

2.5. Üretra Darlığı

2.5.1. Tanım

Üretral lümenin sıklıkla fibroze sekonder daralması ve üretrada mekanik bir obstrüksiyon oluşması, bunun sonucunda üretral açıklığın daralarak idrar akımının

bozulması süreci olarak ifade edilir [3]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından anterior üretradaki obliteratif patolojiler üretra darlığı olarak sınıflandırılır. Posterior üretradaki darlıklar ise üretral kontraktür veya üretral stenoz olarak isimlendirilir [27]. Korpus spongiosum ile çevrili üretrada spongiofibrozis veya epitelde fibrozis darlık gelişiminden sorumludur [28].

Kadınlarda üretral daralmalar için evrensel bir tanım bulunmamaktadır. Üretra çapının daralması olarak tanımlanabilir [29]. Ancak daralma kriteri değişkendir ve bu konuda yapılan çalışmalarda <10 mm ile <20 mm arasında farklı kabul edilen değerler bulunmaktadır [28].

2.5.2. Epidemiyoloji

Üretral darlık vakalarının tam bir epidemiyolojik resmini çıkarmak zor olabilir, çünkü bazen hafif semptomlarla seyredebilir ve teşhis edilmeyebilir. Erkek üretrası daha uzun, travma açısından daha riskli olduğu için erkeklerde daha sık izlenmektedir. Ancak kadınlarda da ÜD ile karşılaşılabilir.

ABD’de yapılan bir insidans çalışmasında, duyarlı popülasyonlarda yaklaşık %0,6 olarak tahmin edilmiştir[30]. Ancak bu verilerin gerçeği yansıtmayabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Yine bir takip çalışmasında, üretral darlık tanılarının insidansının 1992’de %1,4’ten 2001’de %0,9’a düştüğünü bulmuştur. Bu çalışmada görülme sıklığının yaşla orantılı arttığı; 65-69 arası %0,6 iken 85 yaş üstünde %1,9 olduğu izlenmiştir. Bu veriler beyaz ırka ait olup, afroamerikalılarda insidans daha yüksek bulunmuştur[31]. ÜD sıklığı ve getirdiği ekonomik yükün gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olduğu gösterilmiştir [30]. Kadınlarda ise %0,08-5,4 sıklıkta izlenmekte ve büyük çoğunluğunu 64 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır[29].

2.5 3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Üretral darlık hastalığının etiyolojisini iyatrojenik, travmatik, inflamatuvar ve idiyopatik nedenler olarak dört ana başlık altında inceleyebiliriz (Tablo 2.1) [32]. Darlığın temel nedenini anlamak, en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca tedavi sonrası prognozu belirlemede de faydalı olabilir.

Tablo 2.1. Üretra Darlıkları Etyolojisi

Penil Üretra Darlıkları		Bulber Üretra Darlıkları	
İdiyopatik	% 15	İdiyopatik	% 40
İnflamasyon- Enfeksiyon	% 40	İnflamasyon- Enfeksiyon	% 10
İyatrojenik	% 40	İyatrojenik	% 35
Travmatik	% 5	Travmatik	% 15

2.5.3.1. Travmatik Nedenler

Travmatik yaralanmalar, dışarıdan gelen etkenlerle (örneğin, düşmeler) veya iç kaynaklı (örneğin, penetrasyon veya kesici aletlerle) olabilir. Anterior üretral travma, göreceli olarak hareketsiz olan bulbar üretranın pubik kemikle dış etken arasında sıkışması sonucu ortaya çıkar. Özellikle düşmeler sırasında, simfizisin pubis alt yüzü ile alt taraftan gelen etken arasında bulunan bulbar üretrada ezilerek yaralanmalar meydana gelebilir. Perineal bölgede görülen kelebek tarzındaki morarma bu tarz yaralanmaların karakteristik bir bulgusudur [33]. Bu tür yaralanmalar genellikle pelvik kırıklarla ilişkilendirilmez (posterior üretral yırtılmalar gibi) ve başlangıçta fark edilmezse, travma ardından uzun bir süre sonra ortaya çıkabilir. Nadiren, anterior üretra penil kırıkla yaralanabilir [32]. Penil kırıkla ilişkilendirilen üretral yaralanma insidansı, kaynaklara göre %3 ila %38 arasında değişmektedir [34, 35]. Yaralanma mekanizması genellikle dik bir darbenin veya ereksiyon halindeki penise uygulanan kuvvetin, korpus kavernosum'un tunika albuginea'sını ani bir şekilde yırtmasından kaynaklanır. Eğer bu yırtılma korpus spongiosum'a kadar uzanıyorsa, üretral yaralanma meydana gelebilir. Anterior üretranın penetran yaralanmaları genellikle ateşli silah yaralanmalarından kaynaklanır ki bunlar nadiren üretrayı izole olarak etkiler. Daha az yaygın penetrasyon yaralanma nedenleri bıçak yaralanmaları ve penil amputasyon yaralanmalarını içerir[35].

Posterior üretral yaralanmalar genellikle pelvik kırıklarla ilişkilidir. Pelvik kırığa neden olan kayma mekanizmaları, üretrayı bulbomembranoz birleşim noktasında yırtabilir. Bu yaralanmanın insidansı, pelvik kırık türüne bağlı olarak %1,6 ila %25 arasında değişmektedir[36].

2.5.3.2. İyatrojenik Nedenler

İyatrojenik nedenler; çeşitli transüretal işlemleri takiben ortaya çıkabilir. Prostat rezeksiyonu sonrası üretral darlığın insidansı %4,5 ila %13 arasında değişmektedir [37]. Sağlık Bakım Politika ve Araştırma Ajansı (AHCPA), benign prostat hiperplazisi (BPH) kılavuz raporları için yaptıkları incelemede darlık oranını %3,1 olarak bulmuştur[38]. Transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrası gelişen darlıklarının etiyojisi tartışmalıdır. Post-TURP darlığın etiyojistik faktörlerini retrospektif olarak analiz eden Jørgensen ve arkadaşları, preoperatif kalıcı kateterler ile postoperatif darlık oluşumu arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bu ilişki, akut inflamasyonlu bir üretraya mekanik travma sonrası oluşabileceği yönündedir [39]. Benign prostat büyümesi/hiperplazisi için minimal invaziv prosedürler sonrasında da üretral darlıklar bildirilmiştir[40].

Uzun süreli kalıcı kateter kullanımı, üretral darlık gelişimi ile yakından ilişkilidir. Yaralanmanın mekanizması, hassas epitel dokusunun basınca bağlı nekrozu ve kateter kaynaklı enfeksiyonun sebep olduğu enflamasyondan kaynaklanabilir [41]. Kateter tasarımındaki değişiklikler (örneğin, lateks yerine silikon kullanılması), darlık insidansını azaltmaya yardımcı olmuştur. Temiz aralıklı kateterizasyon, çeşitli koşullarda mesane boşaltımını kolaylaştırmak için yaygın olarak uygulanan bir tekniktir. Üretral darlıklar, aralıklı kateterizasyonun uzun süreli kullanımından sonra ortaya çıkabilir [41].

Posterior üretral darlıklar, sıklıkla prostat kanseri tedavisi sonrası karşımıza çıkar. Yakın tarihli bir meta-analiz, radikal prostatektomi (RP) sonrası darlık insidansını %5.2 olarak bulmuşken, gerçek insidansın biraz daha yüksek olabileceği düşünülmektedir [42]. Darlık oranları, RP sonrası radyoterapi alanlarda daha yüksek seviyededir.

Pediyatrik popülasyonda, posterior üretral valv ablasyonu sonrası üretral darlık vakaları bildirilmiştir [43]. Anorektal malformasyonlara bağlı cerrahi tedavi gereksinimi olan çocuklar, iyatrojenik üretral darlık gelişme riski yüksek olan bir gruptur. Üretral darlıklar, hipospadias onarımının sık karşılaşılan bir komplikasyonudur. Pediyatrik popülasyonda vakaların neredeyse %35'i hipospadias onarımı sonrası gelişen darlıklardan oluşmaktadır [44]. Sünet sonrası meatal stenoz

yaygın bir komplikasyondur, ancak kesin insidans belirsizdir. Bu durumun etiyojisi, sürtünme/travma sonucu meatit veya sünnet sonucu frenüler artere zarar verilmesi nedeniyle meatal iskemiye bağlı olabilir[45].

2.5.3.3. İnflamatuar Nedenler

İnflamatuar sebepler; LS, penil shaft derisini, glans'ı, meatus'u veya anterior üretrayı etkileyebilen ilerleyici bir skleroz sürecidir. Glanüler üretral darlıkların ve kazanılmış meatal darlıkların en yaygın inflamatuvar nedenidir [46]. LS'nin tam nedeni hala bilinmemekle birlikte, travma, otoimmün bozukluklar ve enfeksiyöz ajanlar neden olarak öne sürülmüştür [47]. Klinik olarak LS, sünnet edilmemiş bir erkekte fimozis olarak ortaya çıkabilir veya genellikle glans üzerinde beyazımsı sklerotik plaklar olarak görünebilir. LS, meatus ve fossa navicularise ilerledikçe obstrüktif boşaltma semptomları ile de ortaya çıkabilir. Obstrüktif bir meatusa karşı yüksek basınçlı idrar yapma sonucu, idrarın Littre bezlerine kaçması, buna bağlı gelişen inflamasyon ve sonunda spongiofibrozise yol açabileceği düşünülmektedir [46].

Reiter Sendromu, otoimmün ÜD'nin nadir bir nedenidir. Üretrit, artrit ve konjonktivitinin klasik üçlüsü değişen derecelerde ortaya çıkabilir. Vitiligo, hipopigmentasyona yol açan nadir bir otoimmün hastalıktır. Vitiligodan kaynaklanan üretral tutulum nadir olmakla birlikte, glansa lokalize olan hastalık inflamatuvar bir tür meatal darlığa neden olur[48]. Bulbar üretrit, prepubertal ve ergen erkeklerde yaygın bir ürolojik sorundur ve dizüri, meatal kanama ve mikroskopik hematüri ile ilişkilendirilebilir. Bu durum aynı zamanda idiyopatik uretroraji olarak adlandırılmıştır. Ciddi vakalarda, bu durumla ilişkilendirilen bulbar üretral darlıklar olabilir. Tam nedeni hala bilinmemekle birlikte, darlık oluşumunun enstrümantasyon yerine inflamasyondan kaynaklanabileceği öne sürülmektedir[48].

2.5.3.4. Enfeksiyöz Nedenler

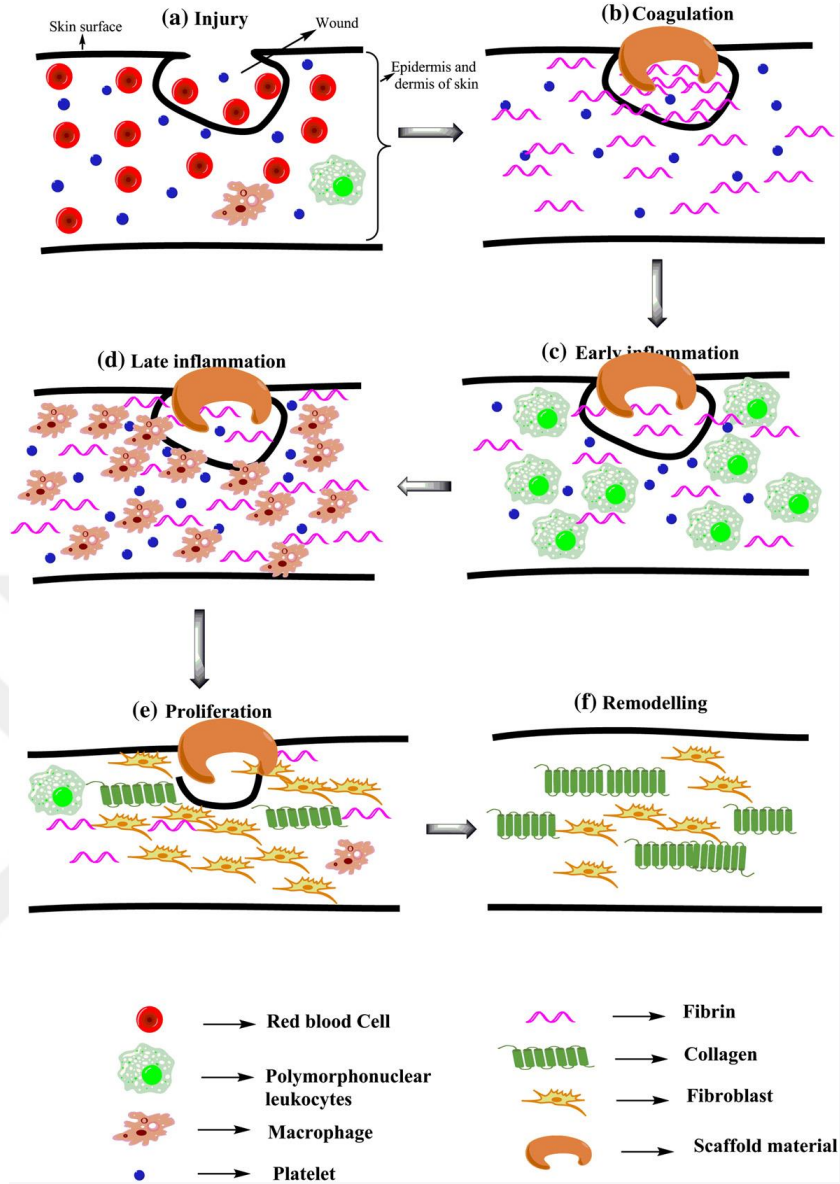
Enfeksiyonlar, üretral dokuda inflamatuvar süreçlere yol açar. Enfeksiyon sonrası fibrozis gelişimi darlıkla sonuçlanır. Özellikle tekrarlayan gonokokal üretrit, anterior üretral darlığın öne çıkan sebeplerinden biridir [35]. Etkili antibiyotik tedavisi ile günümüzde sıklığı azalmıştır, ancak post-gonokokal darlıklar hala düşük

sosyo-ekonomik seviyeye sahip toplumlarda darlığın önde gelen sebeplerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır [49]. Non-gonokokal üretrit (NGU) darlık gelişimindeki rolü hala net değildir. Kronik post-klamidyal üretral inflamasyonun gecikmiş duyarlılık mekanizmaları aracılığıyla darlık nedeni olabileceği öne sürülmüştür [50]. Daha az görülen tüberküloz ve şistosomiyazis gibi enfeksiyon hastalıkları da üretral darlığa neden olabilir [51, 52].

2.5.3.5. Patofizyoloji

Erkek üretrası tek bir tübüler yapı olmasına rağmen, farklı heterojen segmentlerden oluşur ve her bölgenin çok farklı özellikleri vardır. Prostatik üretra, transizyonel epitel ile kaplıdır. Düz kas hücreleri ve prostat dokusu ile çevrilidir. Prostatik üretrayı genellikle BPH etkiler, ancak nadiren rekonstrüktif ürolojinin hedefi olur. Öte yandan, prostatın apeksinden bulbar bölgeye kadar uzanan membranöz üretra, iskium ve pubise sıkıca bağlıdır ve pelvik kırıklarla travma riski taşır. Anterior üretra, korpus spongiosumun içinde konsantrik olarak bulunur ve bulbar ve penil segmentlere ayrılır. Bu bölgelerde üretra etrafında bulunan spongioz dokunun enflamasyonu ve fibrozisi darlık oluşum mekanizmasının temelinde yer alır.

Fibrozis mekanizması; Yara iyileşmesi, vücudun canlı olmayan dokularını değiştirmek için gerçekleştirdiği dinamik ve karmaşık bir olaydır. Dokunun eski işlevselliğini kazabilmesi etkili bir yara iyileşmesine dayanır. Bozulmuş yara iyileşmesi, aşırı fibrozis nedeniyle fistül ve darlık oluşumuna yol açabilir [53].



Şekil 2.8. Yara iyileşmesi aşamaları

Üretral iyileşme, dermal iyileşme gibi enflamasyon, proliferasyon, olgunlaşma ve remodelleme olmak üzere dört aşamada gerçekleşir[54]. Ancak, ürolojide yara iyileşmesinin süresi, dermal iyileşme süresi ile karşılaştırıldığında daha fazla zamana ihtiyaç duyar [54]. Normal dokuda, bir yaralanma kanamaya neden olur. Hemostaz sırasında, kan damarları kasılır ve yaralanma bölgesine kan akışını azaltırlar. Trombositler, birbirleriyle agregasyon yapmalarına izin veren yapışkan glikoproteinleri ortaya çıkarırlar. Fibrin ve fibronektin, kanın yaradan akışını engelleyen, proteinleri ve diğer parçacıkları hapsedmeye yarayan bir tıkaç oluşturmak için bir araya gelirler [55]. Kanama durduğunda, T helper 1 (TH1) hızlı

bir inflamatuvar yanıt oluşturur. Kemokinler ve sitokinler, bakterileri, hasarlı dokuyu ve artıkları fagositoz yapan makrofajların göçünü sağlamak için salınır. Yara iyileşmesinin proliferasyon aşamasını başlatmak için çeşitli sinyalleme molekülleri üretilir. İnterlökin-13 (İL-13) ve transforming growth factor (TGF- β) aracılığıyla T helper 2 (TH2) hücreleri dokuya fibroblast göçünü arttırarak fibrozis oluşumunu tetikler [55]. Bu dönemde, enflamasyonun şiddeti azalır ve fibroblastlar yaralı bölgeye göç eder. Fibroblastların proliferasyonu ile eş zamanlı olarak anjiyogenez veya neovaskülarizasyon meydana gelir. Anjiyogenik faktörler ve fibronektin, endotelial kök hücrelerini yara bölgesine çeker. Göç sırasında endotelial hücreler pıhtıyı ve hücre dışı matriksin bir kısmını, kollajenazlar ve plazminojen aktivatörü kullanarak çözerler. Granülasyon dokusu belirmeye başlar, bu dokunun başlıca bileşenleri kan damarları, fibroblastlar, endotelial hücreler, enflamasyon hücreleri ve ekstraselüler matriks (ECM) bileşenleridir. Fibroblastlar, yaranın dayanıklılığını arttıran (tip III kollajen) kollajeni biriktirmeye yardımcı olurlar [56].

Yeniden epitelizasyon, yara ve çevresi arasında bir bariyer oluşturmak için epitel hücrelerinin göç ettiği aşamada meydana gelir. Epitelizasyon aşaması, yara kenarlarından gelen bazal keratinositler tarafından düzenlenir [53]. Remodelleme, yara iyileşmesinin son aşamasıdır ve kollajen birikimi ve yara yatağını dolduran yara dokusunun oluşumu ile karakterizedir (Şekil 2.8). Fibroblastlar miyofibroblastlara farklılaşırlar ve yara kasılmasına yardımcı olurlar [57]. Patolojik bir iyileşme süreci ise bu mediyatörlerin kontrolsüz artması ile gerçekleşir.

Üretral hasar sonrası epitel bütünlüğü bozulur ve idrar bozulmuş epitel dokusunun arasından ekstravaze olur. Bu durum hasarlı üretra dokusunda tekrarlayan mikro travmalara neden olur ve yara iyileşme süreci sırasında uzun süren bir inflamatuvar yanıtı ve artmış metabolik aktiviteyi teşvik eder [58]. Deri altı dokusuyla karşılaştırıldığında, üretra, enflamasyon hücrelerinin yara yerine göç hızını azaltan spongiosum dokusu ile çevrilidir [59]. Ayrıca üretrada enflamasyon süreci, sadece yara yerini sınırlamakla kalmaz, aynı zamanda periüretal dokuların büyük bir kısmını ve korpus spongiosum'u içine alır. Bu durum fibrozisin daha yaygın bir şekilde oluşmasına ve oluşan fibrotik büyümenin ve çekintilerin lümeni daraltmasına neden olur[54].

2.6. Üretra Darlığına Klinik Yaklaşım

2.6.1. Anamnez

Tanıda anamnez, prognozu ve tedavi yöntemlerini belirlemede önem taşır. Hastalar sıklıkla obstruktif alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvururlar. Hastanın daha önce görmüş olduğu tedaviler, darlığın etyolojisi, ek hastalıklar ve darlığın süresi sorgulanmalıdır.

Yapılan bir retrospektif çalışmada (n = 611), hastaların %54,3'ünde AÜSS, temel semptom olarak izlenmiştir [60]. Daha az yaygın izlenen semptomlar arasında idrar retansiyonu (%22.3), idrar yolu enfeksiyonu (İYE) (%6.1) ve kateterizasyon zorluğu (%4.8) bulunmaktadır [60]. Farklı bir retrospektif analizde (n = 214) ise en sık görülen semptomların idrar akışının zayıflaması (%49), tam boşalamama hissi (%27) ve pollaküri (%20) olduğu tespit edilmiştir [61]. Ayrıca, bu semptomlara eşlik eden terminal damlama, vakaların %73'ünde mevcuttur [62].

Ağrı, hastaların %22.9 ila %71'ini etkileyen yaygın bir şikayettir [60-63]. Bu ağrı, genellikle mesane ve/veya üretrada hissedilir ve daha şiddetli AÜSS ile ilişkilidir. Ağrı, genellikle genç erkeklerde daha sık görülür ve rekonstrüktif cerrahi sonrasında genellikle geçer [63]. Diğer nadir semptomlar arasında makroskopik hematüri (%3.1 ila %5), üretral apse/nekrotizan fasiit (%2.3), urgency (%14) ve inkontinans (%1 ila %4) yer almaktadır [60, 61].

Son müdahalenin tarihi (örneğin, dilatasyon) önemlidir, çünkü bu, üretrografi veya cerrahi müdahale zamanlamasını etkileyebilir. Cinsel problemler sık görülür, bu nedenle cinsel fonksiyonun, geçerli ölçüm araçları kullanılarak dökümanate edilmesi büyük önem taşır [64].

Hastanın genel sağlık durumu, tedavi seçiminde palyatif veya küratif yaklaşım arasında bir tercih yapılmasını etkileyen kritik bir faktördür. İyileşmeyi olumsuz etkileyebilecek faktörler (örneğin, diyabet, immünsüpresyon, sigara içme) belirlenmelidir. Ayrıca, ağız içi tütün kullanımı ve/veya ağız bakımı, bukkal mukoza greftinin alınıp alınmayacağına etki edebilir. Gelecekteki cerrahi planlamada kullanılmak üzere daha önceki greft veya flep yerleşimlerini kaydetmek de önemlidir [65]. Hastada İYE semptomları sorgulanmalı, tam idrar tetkiği istenmeli ve

enfeksiyon şüphesi varsa etkenin izole edilebilmesi için idrar kültürü ile değerlendirilmelidir.

2.6.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede batin muayene edilmeli, hastada glob vezikale varlığına bakılmalıdır. Penis boyutu, kordi varlığı, üretral meatusun konumu ve boyutu not edilmeli; ayrıca üretrokutanöz fistül ve skar varlığı kontrol edilmelidir. LS şüphesinde eğer tedavi yönetimini etkileyecek ise biyopsi yapılmalıdır [66].

Üretra, belirgin fibrozis ile tipik olarak görülen endürasyon belirtileri açısından palpe edilmelidir. Dijital rektal muayene (DRM), benign veya malign olup olmadığına bakılmaksızın prostatın büyümesini değerlendirmek için prostatı palpe ederek yapılmalıdır, çünkü bu hastalardaki AÜSS'nin nedeni olabilir [67].

2.6.3. Üroflowmetri

Üroflowmetri; klasik akım trasesi genellikle azalmış maksimum idrar akışı (Qmax) ile uzun süren bir tepe şeklinde görünse de, akım trasesinin yorumlanması subjektif olabilir ve ÜD tespiti için güvenilir bir araç değildir [68]. Bu sorunu aşmak için Lambert ve arkadaşları, üroflowmetri temelli istatistiksel bir model geliştirdiler ve bu modelin üretral darlığı tahmin etmede duyarlılık açısından %80-81 ve özgüllük açısından %77-78 olduğunu buldular [68]. Ayrıca, üroflowmetri ölçümünü takiben genellikle ultrasonografi (USG) eşliğinde post-miksiyonel rezidü bakılır. Bu, kronik idrar retansiyonu olan hastaları saptamada yardımcıdır.

2.6.4. Ürodinami

Ürodinami tanıda şart değildir. Ancak mesane disfonksiyonu şüphesi varsa yapılır. Çünkü bu hastalar ameliyat sonrası temiz aralıklı kateterizasyon yapma ihtiyacı duyabilirler. ÜD'yi BPH'tan ayırt etmek için bulunan tek ürodinamik parametre, obstrüksiyonun sıkıştırıcı doğası nedeniyle ÜD'de daha düşük olan üretral kapanma basıncıdır [69].

2.6.5. Üretrografi

Üretrografi; darlık varlığını, konumunu, uzunluğunu ve herhangi bir ilişkili anormalliği (örneğin; false route ve divertikül) değerlendiren bir yöntemdir. Üretrografinin darlıkları teşhis etmedeki duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %72'dir [70]. Pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %89 ve %76'dır [70]. Operatif bulgularla karşılaştırıldığında darlık uzunluğunu düşük tahmin eder [71]. Üretrografinin başlıca sınırlamaları, distal darlıkları değerlendirmekte ve darlıkların proksimal sınırlarını belirlemekte yaşanan zorluklardır, çünkü darlık yeterli kontrastın geçişine izin vermez. Eğer üretrografi, voiding sistoüretrografi (VCUG) ile birleştirilirse, darlık öncesi üretra görüntülenebilir ve obliteratif darlıklarda darlık uzunluğu daha doğru bir şekilde değerlendirilebilir [72]. Üretrografinin diğer dezavantajları ise sadece iki boyutlu bir darlık değerlendirmesi sunabilmesi ve sonuçların penil gerilme, pelvik rotasyon derecesi ve vücut yapısı gibi faktörlerden etkilenebileceğidir [73, 74]. Prosedürün riskleri, enfeksiyon ve kontrastın intravazasyonundan kaynaklanan kontrast reaksiyonu ile birlikte radyasyon maruziyetini içerir. Kontrastın enjekte edilmesini kolaylaştırmak için klemp cihazları (Brodny, Knutson) mevcuttur ve üretrografi yaparken üretrayı tıkamak için Foley kateter kullanmaktan daha az ağırlı bulunmuştur [75].

2.6.6. Sistoüretroskopi

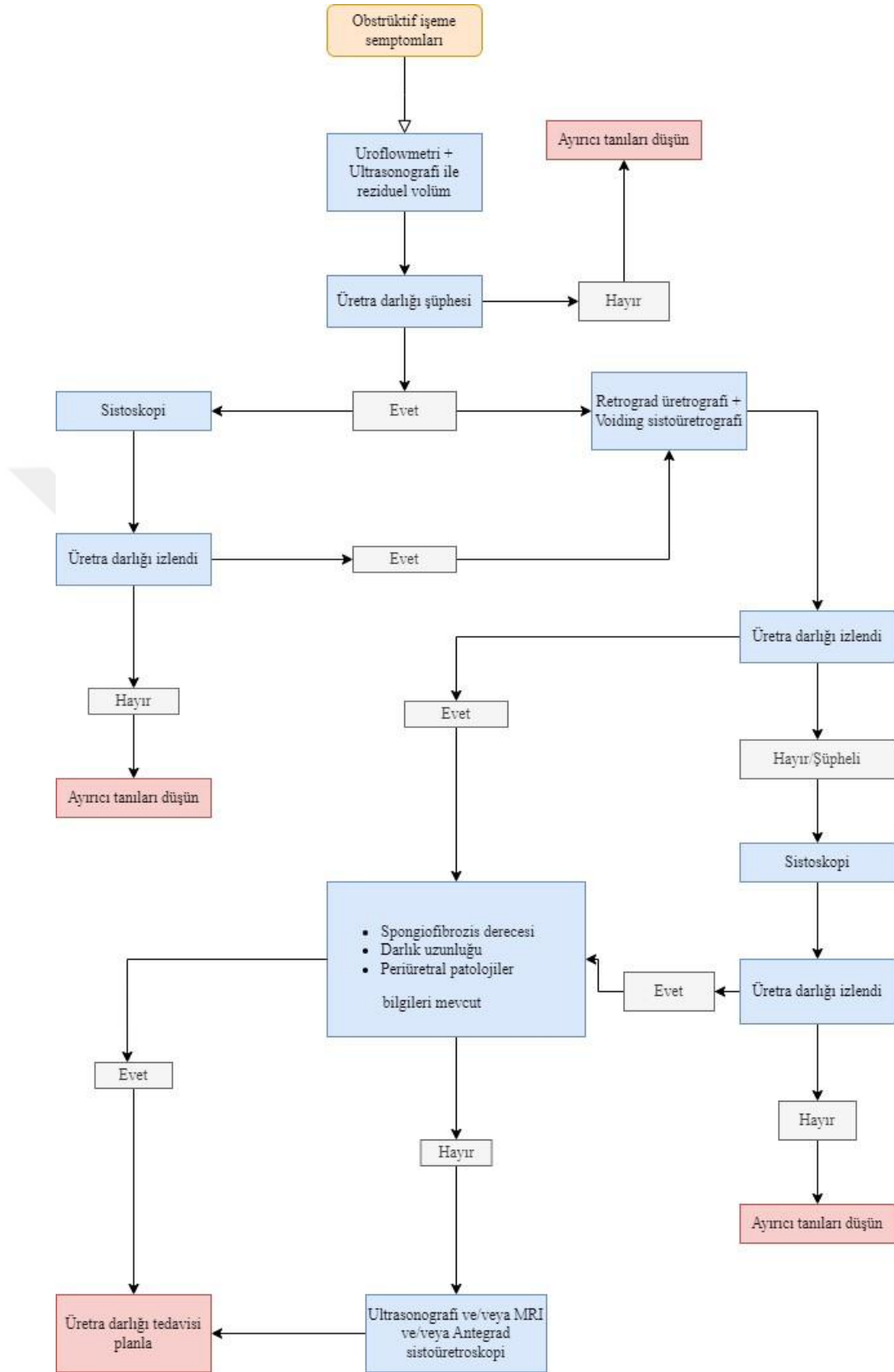
Sistoüretroskopi; şüpheli bir darlığın kesin görsel tespiti için kullanılır [70]. Üretral lümenin daralması, akım hızındaki değişiklikler ve semptomlar başlamadan önce görülebilir [76]. LS veya diğer patolojilerin (örneğin, yabancı cisim veya taş) varlığı da değerlendirilebilir, ancak sistoskopun çapı semptomatik darlıklardan daha büyük olduğu için darlık uzunluğu değerlendirilemez [77]. Bunun için daha küçük çaplı ureteroskoplar (6.5 ve 4.5 Fr) kullanılabilir [77]. Bu yöntemin avantajı, ameliyat öncesinde mesanenin değerlendirilmesine ve mesane taşları gibi diğer patolojilerin tanımlanmasına izin vermesidir. Sistoüretroskopi, özellikle üretrografide gözden kaçabilen bulbomembranoz darlık teşhisi için önemlidir.

2.6.7. Ultrasonografi

USG; ÜD'de darlık konumu, uzunluğunu ve ilişkili spongiofibrozisin derecesini değerlendirmenin invaziv olmayan bir yoludur [78]. Bu yöntem, poliklinik ortamında uygulanabilir ve maliyeti nispeten düşüktür. USG'nin darlık varlığını daha yüksek doğruluk oranları ile teşhis ettiği gösterilmiştir [75-79]. Üretrografi ile karşılaştırıldığında darlık uzunluğunu daha doğru bir şekilde tahmin etmektedir [71]. USG'nin dezavantajları öznel olması ve özel eğitim gerektirmesidir. Günümüzde tanıda sık olarak kullanılmamaktadır.

2.6.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Üretrografi

MRG üretrografi; darlık yeri, darlık uzunluğunun tespiti ve ilişkili patolojileri (örneğin, divertiküller, tümörler, fistüller ve taşlar) teşhis etme konusunda daha hassastır [80, 81]. MRG, tüm modaliteler arasında anatomiye en ayrıntılı şekilde gösteren tetkiktir, ancak pahalıdır ve yorumlanması uzmanlık gerektirir. Bu tetkik rutin durumlar için yaygın olarak kullanılmaz. ÜD tanısasal yaklaşımı şekil-9'da özetlenmiştir.



Şekil 2.9. Üretra darlığı tanısal yaklaşım algoritması

2.7. Üretra Darlığı Tedavi Seçenekleri

ÜD tedavisinde cerrahi veya konservatif çeşitli tedavi yaklaşımları mevcuttur. Tedavide esas olan hasta için uygun modaliteyi seçebilmektir. Tedavi sonrası nüksün sık izlendiği bu hastalıkta kimi durumlarda konservatif yaklaşım en iyi seçenek olabilir.

2.7.1. Konservatif Yöntemler

ÜD semptomatik olmadığı zaman tedavi gerekmez. İnsidental olarak darlık saptanan hastalar üzerinde 2016 yılında yapılan bir çalışmada, takip süresi boyunca hiçbir müdahaleye ihtiyaç duymadıkları, darlığın ilerlemediği ve semptomlara yol açmadığı izlendi [82]. Yine radyasyona bağlı izole bulbomembranöz darlıklı 75 hastanın suprapubik kateterizasyon ile takip edildiği bir başka çalışmada; 25 aylık takip süresi boyunca hastaların yarısında üretroplasti ihtiyacı geliştiği izlendi. Hastaların %60'ında suprapubik kateterizasyon sonrası semptomların gerilediği gözlemlendi [83]. Suprapubik kateter komorbiditeleri nedeniyle genel durumu cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye tercih etmeyen hastalarda bir seçenek olarak düşünülebilir.

2.7.2. Cerrahi Yöntemler

2.7.2.1. Endoluminal Tedaviler; Kör Dilatasyon, İnternal Üretratomi

Kör dilatasyon özellikle anterior üretra darlıklarında kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ayrıca tedavi sonrası nüksün önlenmesi için de tercih edilmektedir. İÜ günümüzde en sık tercih edilen tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır[84, 85]. Dar olan segmentin endoskopik olarak insize edilmesi ve lümenin genişletilmesi temel amaçtır. Günümüzde sıklıkla tercih edilen yöntem Sachse tarafından tanımlanan ve saat 12 hizasından insizyon yaparak lümeni genişletme yöntemidir. Amaç korpus spongiosum hasarından kaçınmaktır [86]. Korpus kavernozumun anterior yüzü, en kalın olan bölümdür. Anterior yüzdeki en ince yerler saat 2 ve 10 hizası olduğundan saat 12 hizası tercih edilmektedir. Birden fazla kesi gibi farklı yöntemler de zamanla denenmiştir [87]. Ancak bu teknik birçok cerrahın hala en sık uyguladığı yöntem olmaya devam etmektedir.

Dr. Steenkamp'ın yaptığı anterior ÜD bulunan 210 hastalık bir çalışma İÜ ve kör dilatasyonun anterior ÜD için benzer derecede etkili olduğunu gösterdi [88]. Özellikle bulbar üretrada kör dilatasyon, komplikasyonları nedeniyle çok önerilmemektedir [89]. Penil üretrada ise İÜ sonrası erektil disfonksiyon (ED) riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir [90]. İÜ'de lazer ve soğuk bıçağı karşılaştıran bir çalışmada benzer başarı oranları (sırasıyla %58.6 ve %42.7; p = 0.09) saptanmıştır [91]. Endoluminal tedaviler tercih edilirken, prognostik olan çeşitli darlık karakteristiklerine dikkat etmek gerekir. En uygun endikasyonun daha önce tedavi edilmemiş, tek, kısa (maksimum 2 cm) bulbar darlığı olan hastalar olduğu görünmektedir. Bu seçilmiş hastalar için %71 başarı oranı bildirilmiştir [92]. Özellikle 2 cm üzeri darlıklarda İÜ tek tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir.

2.7.2.2. Üretroplasti

Meatal darlıklar; meatus darlıklarında ventral meatotomiye takiben gerçekleştirilen malone meatoplasti yöntemi hem fonksiyonellik hemde kozmetik sonuçlar açısından oldukça başarılı bir yöntemdir [93]. Aynı şekilde deri flep meatoplasti ve greft kullanılan yöntemlerde de başarı oranları ve hasta memnuniyeti yüksek izlenmektedir [94].

Penil darlıklar; tek aşama augmentasyon üretroplasti veya darlığın durumuna göre aşamalı augmentasyon üretroplasti tercih edilebilir. Uç uca anastomoz penil darlıklar için kordi geliştirebileceği nedeni ile tercih edilmez [95]. Bu yöntem 1 cm'den kısa darlığı olan seçilmiş hastalarda tercih edilebilir. Genel olarak, birden fazla müdahale, belirgin spongiofibrozis veya çıkartılması gereken stent gibi olumsuz klinik bulguları olan hastalarda aşamalı augmentasyon üretroplasti tercih edilmektedir [96]. Bu yöntemde %20 oranında revizyon cerrahisi gerekliliği izlenmektedir [97]. İlk cerrahi sonrası %45 hasta post-operatif sonuçlardan memnun olduğu için ikinci cerrahiyi istememektedir [98]. Üretroplastide kullanılan greftin yerleştirileceği lokalizasyona ilişkin yapılan çalışmalarda herhangi bir üstünlük izlenmemiştir. Ancak dorsal greftin ventralden daha çok tercih edildiği göze çarpmaktadır [99].

Bulbar darlıklar; eksizyon primer anastomoz (EPA) veya free-greft üretroplasti (fGU) yöntemi tercih edilir. EPA ile fGU karşılaştırıldığında ED riski

fGU'da daha yüksektir [100]. Uzun segment darlıklarda primer anastomoz tercih edilmez. Augmented anastomotic repair bir seçenek olarak düşünülebilir. Uzun segment darlıklarda en etkili tedavi yöntemi bukkal mukoza üretroplastidir. Bu yöntemde darlık olan segmentin dorsaline veya ventraline mukoza yatırılarak anastomoz yapılır ve % 45-90 oranlarda başarılı bir yöntemdir [101].

2.7.2.3. Üretral Stentler

Üretral stent uygulaması günümüzde büyük oranda terk edilmiş bir tedavi yöntemidir. Stentin zaman içerisinde korpus spongiosum içine gömülmesi ve civar dokuda harabiyete yol açması re-operasyon durumlarında hasta ve cerrah için komplike bir tabloya yol açmaktadır.

2.7.2.4. Tedavide Yeni Gelişmeler

Üretral darlık patofizyolojisinde fibrozisin rolü anlaşıldıkça fibrozisi azaltmaya yönelik çalışmaların sayısı artmaya başlamıştır. Literatür incelendiğinde, mitomisin-C, paklitaksel, docetaxel, tadalafil, triamsinolon, losartan, BOTOX ve tamoksifen gibi ajanların çalışıldığını görmekteyiz [102-111].

Kanser tedavisinde kullanılan Mitomisin-C, docetaxel, paksitaksel gibi ajanların İÜ sonrası DNA sentezini inhibe ederek nüksü önlediği öne sürülmüştür [104, 105, 111]. Kanser hücreleri gibi, yaralı üretral dokuda da proliferatif dengesizlik yaşanır. Yaralı üretral dokuda kontrolsüz çoğalan fibroblast hücreleri bulunur ve bu, tip 1 kollajen birikimine neden olur. Bu, anormal üretral doku oluşumuna, yani darlıklara yol açacaktır. Tadalafil PDE-5 enzimini inhibe ederek, hücre içinde cGMP'nin birikmesine yol açar. Aynı zamanda bu inhibisyon, kollajen sentezini azaltır ve hücrel apoptozu engeller. Bu sayede ÜD'de nüksü önleyici etkileri olabileceği düşünülmüştür [108].

Tamoksifen, TGF- β aracılığıyla fibroblastların, miyofibroblastlara farklılaşmasını inhibe edere. Peyronie hastalığı, retroperitoneal fibrozis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda terapötik faydalar sağlayabilir. Bu etkileri neticesinde İÜ sonrası tamoksifen tedavisi ile nüksü azaltmayı hedefleyen çalışmalar mevcuttur [109]. Steroidler, kollajen sentezini inhibe eder, kollajenaz üretimini artırır ve yara

dokusunda artmış profilerasyonu önlerler. Steroidler, İÜ sonrası daha iyi bir yara iyileşmesi için tercih edilebilir bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır [112].

Losartan, hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ARB (Angiotensin II Reseptor Bloker) ilacıdır. Angiotensin Tip 1 reseptörü, Trombospondin (TSP 1)'i düzenler ve TSP 1, TGF- β üretimini kontrol eden bir faktördür. Losartan, angiotensin aktivitesini inhibe eder, bu nedenle TGF- β sitokinlerinin üretimini azaltır ve buna bağlı olarak fibrotik dokunun oluşumunu azaltır. Bu sayede losartan antifibrotik bir etki oluşturur [113]. İmmünsüpresif ve antiproliferatif etkileri olduğu bilinen rapamisin, enflamatuar yanıtta görev alan faktörlerden TGF- β üzerinden etkisini göstererek üretral yaralanma sonrası darlık gelişimini önleyici etkisi olabileceği düşünülmektedir [106]. Antibiyotik olarak kullanılan doksisisiklin'in de kollajen tip-1 ve profibrotik fibroblastları azaltarak skar oluşumu inhibe ettiği gösterilmiştir [114]. Clostridium Botulinum tarafından salınan bir toksin olan BOTOX, birçok farklı hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Aşırı kollajen birikimiyle karakterize hipertrofik skar ve keloidlerde kullanımı bu lezyonların azalmasına katkı sağlar. Bu etkinliğini; fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek ve TGF- β 1 ile kollajen tip-1 ve kollajen tip-3'ün miktarını azaltarak gösterir [115]. Bu anti-inflamatuar etkinlik BOTOX'un İÜ sonrası yara yerindeki inflamasyonun azaltmasına yardımcı olur. Bu sayede ÜD nüksünü azalttığı gösterilmiştir [116].

Kliniğimizde yürütülen ve ÜD'de antifibrotik ajanların etkilerini araştıran bir çalışmada, losartan, doksisisiklin, BOTOX ve rapamisin kıyaslandı. Kullanılan ilaçların etkilerinin histopatolojik olarak karşılaştırılması sonucunda, fibrozisi en fazla azaltan ajanın rapamisin olduğu gösterildi. Losartan ikinci sırada yer alırken, BOTOX ve doksisisiklin benzer etkinlik düzeylerine sahiptiler. İnflamasyonu azaltma konusunda ise rapamisin ile losartan aynı derecede etkili oldular ve BOTOX ile doksisisikline göre daha başarılıydılar [117].

Fibrozis oluşumunu azaltan tedaviler, endoskopik yaklaşımla kombine edildiğinde darlığın tekrarlamasının önüne geçebilme ihtimali ortaya çıkar. Böylece hem üretroplastî gibi majör cerrahinin rolü azalacak hem de bu hastalığın yönetiminde tam bir konsensus oluşturulmasının önü açılacaktır. Bu bağlamda, 2018

yılında yapılan bir çalışmada, üreterotomi interna sonrası altı ay boyunca günde 10 mg tamoksifen alan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve tamoksifenin re-fibrozisi ve darlık gelişimini önemli ölçüde azalttığı gösterildi [109]. Yine Yıldırım ve arkadaşları tarafından 83 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, lokal üretral steroid enjeksiyonu alan hastalarda kontrol grubuna kıyasla nüksün önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi [112]. Sinanoğlu ve arkadaşları, 84 hasta üzerinde kolşisin kullanarak benzer bir çalışma yürüttü ve bu grupta nüks önemli ölçüde daha düşük çıktı [118].

2.8. Önceki Çalışmalar ve Prediktif Faktörler

ÜD, kolay ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle sıklıkla İÜ cerrahisi ile tedavi edilmektedir. Literatürdeki serilerde İÜ başarısı %8-71 arası değişmektedir [119-129]. Nüks oranlarının bu kadar değişken ve yüksek olması sebebiyle literatürde nüksü predikte etmeye yönelik faktörleri araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Literatür verileri incelenmiş ve darlık gelişiminde etkili olması muhtemel faktörler aşağıda sıralanmıştır.

2.8.1. Darlık Uzunluğu ve Sayısı

Dar olan segmentin uzunluğu operasyon süresini ve post-operatif başarı oranını etkileyen temel faktörlerden biridir. Uzunluk yapılan bir çok çalışmada nüks gelişiminde bağımsız faktör olarak öne çıkmaktadır [85, 122, 130, 131]. Örnek olarak, vaka serilerinin sistematik bir derlemesinde, 1 cm'den kısa darlıklar için %71.2 ve 1 cm'den uzun darlıklar için %23.2 ortalama başarı oranları hesaplanmıştır ($p < 0.0001$) [91]. Tekrarlayan operasyonlar sonrası darlık sayısı artmış olarak izlenmektedir. Darlık sayısının artışı uzunluğu da artıracığından tek başına darlık sayısı değil uzunluk ve sayı birlikte incelenmektedir.

2.8.2. Darlık lokalizasyonu ve Etiyoloji

Yapılan çalışmalarda penil darlıklarda nüks gelişim oranları daha yüksek saptanmıştır [88, 122, 125]. Ancak ilişki izlenmeyen çalışmalarda mevcuttur [123]. Etiyoloji ve nüks arasındaki ilişki çelişkilidir. Birçok çalışma darlık etyolojisinin nüks gelişimini öngörmede etkili bir faktör olmadığını göstermektedir [122, 126, 127].

İdiyopatik etyolojinin nüks gelişimine etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [129].

2.8.3. Başarısız Operasyon Sayısı

Tekrarlayan operasyonlar darlık bölgesindeki spongiyofibrozisi ve epitel hasarını artırır. Bu durum darlık uzunluğunun ve fibrozis miktarının artması ile sonuçlanır. Artan fibrotik doku neticesinde rejenerasyon daha güç hale gelir. Ayrıca her girişim yeni darlık gelişimi için de risk taşımaktadır. Bazı serilerde üçüncü operasyon sonrasında, bazı serilerde ise dördüncü operasyon sonrasında yeni İÜ cerrahisinin başarı oranının %0 olduğunu gösteren bulgular ortaya konmuştur [121-123, 125, 127, 130]. Üroloji kılavuzları da tekrarlayan vakalarda endoskopik yöntemlerdense açık cerrahinin daha faydalı olacağını savunmaktadırlar.

2.8.4. Yaşlanma

İlerleyen yaşla birlikte ürolojik endoskopik girişim ihtimalinin artması darlık oluşumu için bir risk faktörüdür. Ayrıca yaşlı bireylerde yara iyileşme kapasitesinin azalması İÜ başarı oranlarını etkileyebilir. ÜD görülme ihtimali 65-69 yaşları arasında %0,6 iken 85 yaş üzeri %1,9'a kadar yükselmektedir [132]. Ancak İÜ sonrası nüksü öngörmeye yaş faktörünü değerlendiren çalışmalarda, yaşlanmanın etkisi tartışmalıdır[123, 124, 129].

2.8.5. Obezite

Vücutta artan yağ oranı kronik enflamasyon süreçlerinde rol oynamaktadır. Obezite yara iyileşmesini kötü yönde etkilemektedir [133, 134]. Operasyon sonrası iyi bir yara iyileşmesinin İÜ başarısını etkilediği düşünüldüğünde, obezitenin nüks üzerine etkisi olabilir.

2.8.6. Ek Hastalıklar

ÜD'de, hastaların yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle eşlik eden komorbiditelerle sıklıkla karşılaşmaktadır. Eşlik eden hastalıkların doku iyileşmesini ve hasta genel durumunu etkileyeceği hatta uygulanacak tedavi modalitesinin seçilmesinde etkili olabileceği unutulmamalıdır. Hastaların eşlik eden

hastalıklarını değerlendirmede çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), Elixhauser Komorbidite İndeksi, Kaplan-Feinstein İndeksi ve ASA Sınıflandırması (American Society of Anesthesiologists) olarak sayılabilir. Bu sistemler sayesinde komorbiditelerin ciddiyeti tahmin edilerek nükse etkisini saptamak mümkündür. Bu amaçla yapılan çalışmalarda artan komorbiditelerin nüks sıklığını artırdığı izlenmiştir [135, 136].

2.8.7. Kronik Enflamasyon Belirteçleri

ÜD patofizyolojisindeki fibrozis ve enflamasyonun etkileri göz önüne alındığında, vücutta meydana gelen kronik enflamasyonun darlık nüksü üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, İÜ sonrası nüksü öngörmek adına kronik enflamasyon belirteçleri faydalı olabilir.

2.8.7.1. Nötrofil Lenfosit Oranı

Beyaz kan hücreleri vücutta nötrofil ve lenfosit gibi alt hücre tiplerine farklılaşır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) vücuttaki kronik enflamasyonu belirlemede önemli belirteçlerden biridir. Kanser hastalarında prognoz tayinin için kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur [137-139]. Ayrıca koroner arter hastalığı tedavisi sonrası, koroner arterlerde re-stenoz oranlarını saptamada bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır [140]. Üretral darlık patogenezinin temelinde yer alan spongiofibrozis ve inflamatuvar süreçler nedeniyle, NLO hastalığın seyrine dair temel bilgiler sunabilir.

TUR-P sonrası üretral darlık öyküsü olan 208 hastayı içeren ilgili bir çalışmada, NLO'nin nüks eden hastalarda daha yüksek olduğu ancak anlamlı olmadığı gösterilmiştir [141]. Üretral dokuda ve prostat dokusundaki kronik enflamasyon, özellikle endoskopik işlemler sonrası üretral darlık gelişiminde etkili olabilir [142, 143]. Yüksek NLO değerine sahip vakalarda, tekrarlayan endoskopik işlemler yerine greftler veya flepler kullanarak açık üreteroplasti teknikleri uygulanabilir.

2.8.7.2. Platelet Lenfosit Oranı

Platelet lenfosit oranı (PLO), NLO gibi inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılır. Yüksek PLO değerleri, özellikle kronik inflamatuvar durumlar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognozla ilişkilendirilebilir [144, 145]. PLO değerlerinin darlık nüksü ile ilişkilendirildiği çalışma literatürde izlenmemiştir. Ancak TUR-P sonrası darlık gelişimini öngörmeye kullanıldığı çalışmalar mevcuttur [141]. Tıpkı NLO gibi PLO de kronik enflamasyonu göstermedeki etkisi dolayısıyla darlık nüksünü öngörmeye bir belirteç olarak kullanılabilir.

2.8.7.3. Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)

Red cell distribution width (RDW) testi, eritrositlerin hacim ve boyutundaki farkları ölçer. Normalde, eritrositler genellikle aynı boyuttadır. Yüksek RDW, en küçük ve en büyük eritrositler arasında önemli bir fark olduğu anlamına gelir. Genellikle laboratuvar testlerinde anemiyi sınıflandırabilmek için kullanılır. Son dönemde elde edilen kanıtlar, yüksek RDW'nin bir çok hastalıkta yaygın bir bulgu olduğunu göstermektedir [146-152]. Ancak şu ana kadar, RDW anormalliklerinin tam mekanizması hala belirsizdir. Önceki çalışmalar, RDW artışının kronik enflamasyona bağlı gelişebileceğini ön görmektedir [153, 154]. Kronik enflamasyon, eritropoietin üretimini etkileyebilir ve RDW değerlerini artırabilir. NLO ve PLO gibi RDW de kronik enflamasyon belirteci olarak darlık nüksünü ön görmede bir belirteç olarak kullanılabilir.

2.8.8. Daha Önceki Çalışmalar

Ülkemizde 2019'da yapılan bir çalışmada İÜ operasyonu yapılan hastalarda nüks gelişiminde etkili faktörler araştırılmış. Çalışmaya dahil edilen faktörler arasından sigara içme, operasyon öncesi İYE öyküsü ve eşlik eden hastalıkların toplam sayısı nüks gelişiminde etkili olabileceği öngörülmüştür [136]. Yine yakın tarihli Dr. Redon-Galvez tarafından yapılan bir çalışmada hastaların yaş, kilo, sigara içme alışkanlığı ve kardiyovasküler risk faktörleri gibi klinik-demografik özelliklerinin yanı sıra darlık sayısı, yeri, uzunluğu ve etiyojisi, önceki üretratomiler, mesane kateter süresi ve cerrahi sonrası dilatasyonlar gibi değişkenler de değerlendirilmiştir. Sonuç olarak nüksün belirlenmesinde tek bağımsız faktör

darlık uzunluğu olarak saptamıştır. Tekrarlayan operasyonların nüksü predikte etmede önemli bir faktör olduğu ve tekrarlayan endoskopik prosedürlerdense hastaların üretroplastiye yönlendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır [128].

ÜD'de nüksü öngörmeyi, hastalar için en uygun tedavi yaklaşımını belirlemeyi amaçlayan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çerçevede, çalışmamızda nüks gelişen hastaların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri titizlikle incelenmiş, intra-operatif darlık karakteristikleri ve post-operatif nüksü önlemeye yönelik tedavi yöntemleri kaydedilmiştir. Hastaların kontrolleri sırasında nüks gelişip gelişmediği değerlendirilmiş, nüks gelişiminde etkili olabilecek faktörler ve nüksü önleyici yaklaşımların etkileri saptanmaya çalışılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel prospektif ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Bu çalışmada ÜD tanısı almış ve birden fazla İÜ operasyonu geçiren hastaların prognozunu, hastaların demografik özelliklerine, tıbbi öykülerine, darlık karakteristiklerine, labaratuvar sonuçlarına ve post-operatif uygulanan tedavi modalitelerine göre değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışma hastalara ek bir tetkik, muayene veya işlem uygulanmadan gerçekleştirildi. Bu çalışma süreci, herhangi bir hastaya veya hastanın geri ödeme kurumuna mali bir yük getirmedi.

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.09.2023 tarih ve 180 sayılı karar ile onay alındı.

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmaya birden fazla üretraktomi interna operasyonu geçiren ve ÜD intraoperatif izlenen hastalar dahil edildi. Sadece anterior ÜD olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Posterior ÜD olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanemizde opere edilen ancak takip ve tedavisine farklı klinikte devam eden, verileri yetersiz olan, rutin kontrollerine gelmeyen ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) hizmet kodları sistemine göre "İnternal Üretraktomi" işlem kodu dışında, herhangi bir ek operasyon kodunu içeren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrolsüz DM, liken skleroz, metastik kanser ve hematolojik malignitesi olan hastalar kaydedilmedi. Ayrıca, ÜD saptanmasına karşın; takipleri sırasında sistektomi, radikal prostatektomi gibi ek ürolojik operasyon ihtiyacı gelişen hastalar da çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Hasta Seçim Kriterleri

-
- Çalışmaya dahil edilme kriterleri
 - Daha önce birden fazla internal üretratomi operasyonu geçirmiş olmak
 - İntraoperatif üretra darlığı izlenmesi
 - 18 yaşından büyük olmak
 - Anterior üretra darlığına sahip olmak
-
- Çalışmadan dışlama kriterleri
 - Takip ve tedaviye başka klinikte devam etmek
 - İnternal üretratomi dışında aynı seansta farklı operasyon geçirmek
 - Kontrolsüz DM, liken skleroz, metastik kanser ve hematolojik malignitesi olan hastalar
 - Posterior üretra darlığına sahip olmak
 - Takipleri sırasında sistektomi, radikal prostatektomi gibi ek ürolojik operasyon ihtiyacı gelişenler
 - 18 yaşından küçük olmak
-

3.2. Veri Toplama

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Kasım 2021-Kasım 2023 tarihleri arasında üretra darlığı ön tanısı ile birden daha fazla sayıda İÜ operasyonu geçiren 154 hastanın verileri incelendi. Çalışma prospektif şekilde dizayn edilmiş olup pre-operatif ve post-operatif verilerin eksiksiz kayıt altına alınması sağlandı. Çalışma esnasında hastaların hangi tedavi koluna gireceğine müdahil olunmadı.

Çalışma hastalarının; demografik verileri, boy ve kilo bilgileri, vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalıkları, alışkanlıkları (sigara, alkol), klinik ve laboratuvar verileri, takip süreleri ve aldıkları tedaviler kaydedildi.

Hastaların tıbbi geçmişleri incelenerek, daha önceki başarısız operasyon sayıları ve darlık oluşumundaki olası etyolojiler (örneğin TUR-P/MT, sonda takılması, travma, idiyopatik nedenler) belgelendi.

Hastaların operasyon öncesi en fazla 30 gün içerisinde numunesi alınmış olması koşulu ile hemogram parametreleri, C-reaktif protein (CRP), albumin, kreatinin, açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri kaydedildi. Hastaların komorbid durumları, Charlson komorbidite indeksi kullanılarak hesaplandı. Ayrıca çalışma

grubu diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstruktif akciğer hastalığı ve astım (KOAHA-ASTİM), herhangi bir malignite varlığı, kronik böbrek hasarı (KBH), serebrovasküler olay (SVO), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve diğer hastalıklara (hipertiroidi, hipotiroidi, peptik ülser, epilepsi vs.) göre ayrı ayrı sınıflandı.

Hastaların ÜD karakteristikleri (uzunluk, sayı, lokalizasyon, kalibrasyon) hastane bilgi sistemi üzerinden elde edilen ameliyat notlarına göre yapıldı. Darlık kalibrasyonu EAU darlık sınıflamasına göre belirlendi. Darlık adedi bir adet ve birden fazla olarak 2 grup şeklinde oluşturuldu. Darlık uzunluğu 0-2 cm, 2-4 cm ve > 4 cm olacak şekilde gruplandırıldı. Darlık lokalizasyonu bulbar, penil ve penobulbar olarak sınıflandırıldı.

Minimum takip süresi 6 ay olarak belirlendi. Takipleri boyunca tekrar operasyon (üretratomi interna) ihtiyacı gelişen hastalarda nüks gelişmiş sayıldı. Takip aralıkları 3 ve 12 ay olarak belirlendi. Düzenli takiplere gelen hastalar çalışmaya kaydedildi.

3.3. Charlson Komorbidite İndeks Skorum Sistemi

CCI, 1987 yılında Mary E. Charlson tarafından geliştirilmiş bir skorum sistemidir. Bu sistem, hastaların komorbiditelerini objektif bir şekilde sınıflandırarak skorumlamayı amaçlar. CCI, diyabet, serebrovasküler olaylar (SVO), kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler gibi risk faktörlerinin hastanın genel durumunu etkileyebileceğini belirtir. İndeks, 19 farklı tıbbi durumu içerir ve komorbiditenin kliniği ağırlaştırma oranına göre 1, 2, 3 ve 6 puan olarak değerlendirilir. Toplam puan, 0 ile 37 arasında değişebilir. Bu çalışmada yer alan hastaların ek hastalıkları CCI kullanılarak skorumlandı (Tablo 4.2).

Tablo 3.2. Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson Komorbidite İndeks Skor Sistemi Parametreleri	
Skor	Tıbbi Durumlar
1	<ul style="list-style-type: none">• Myokard infarktüsü• Konjestif Kalp Yetmezliği• Periferik Vasküler Hastalık (Aort Anevrizması ≥ 6 cm ise dahil)• Serebrovasküler Hastalık (Orta düzey veya hafif hasarla birlikte Trans İskemik Atak dahil)• Demans• Kronik Pulmoner Hastalık• Konnektif Doku Hastalığı/ Romatolojik Hastalık• Peptik Ülser• Hafif Düzeyde Karaciğer Hastalıkları (Portal Hipertansiyonun eşlik etmediği kronik hepatitler dahil)• Hedef Organ Hasarının eşlik etmediği Diyabetes Mellitus (Sadece diyet ile kontrol altında olanlar dahil değil)
2	<ul style="list-style-type: none">• Hemipleji• Orta ya da Ciddi Böbrek Hastalıkları• Hedef Organ Hasarı olan Diyabetes Mellitus (nefropati, retinopati, nöropati, kontrolsüz Diyabetes Mellitus)• Metastaz yapmamış tümör (tanıdan >5 yıl geçmiş ise, dahil edilmeyecek)• Lösemi (Akut/Kronik) Lenfoma
3	<ul style="list-style-type: none">• Orta ya da Ciddi Karaciğer Hastalıkları
6	<ul style="list-style-type: none">• Metastatik solid tümör• Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)

3.4. EAU Darlık Sınıflama Sistemi

Darlık kalibrasyonu konusunda tanım tartışmaları mevcuttur. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ÜD’de ortak bir sınıflandırma sistemi geliştirmek amacıyla bu kategorizasyon sistemini geliştirmişlerdir. Bu çalışmada EAU darlık sınıflama sistemi kullanıldı (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. EAU Darlık Sınıflama Sistemi

Kategori	Tanım	Üretral lümen	Derece
0	Görüntülemelerde normal üretra	-	-
1	Subklinik darlıklar	Üretral daralma ancak > 16 Fr	Düşük
2	Düşük dereceli darlıklar	11-15 Fr	
3	Yüksek dereceli darlıklar	4-10 Fr	Yüksek
4	Neredeyse obliteratif darlıklar	1-3 Fr	
5	Obliteratif darlıklar	0 Fr	

Fr: french

3.5. Operasyon Başarısı ve Prediktif Faktörlerin Değerlendirilmesi

Çalışma hastalarının verileri taranarak şikayetlerin nüks etmesi sonucu tekrar opere (İÜ) edilen hasta grubunda tedavi başarısız (nüks gelişti) olarak nitelendirildi. Nüks izlenmeyen hastalarda ise tedavi başarılı olarak kaydedildi.

Daha önce yapılan çalışmalar ve ÜD oluşum patofizyolojisi baz alınarak, hastaların yaş, VKİ, alışkanlıklar, ek hastalıkları ve daha önceki başarısız operasyon sayıları karşılaştırıldı. Ayrıca darlık sayısı, uzunluğu, lokalizasyonu, kalibrasyonu ve etyolojisi verileri karşılaştırıldı. Nüks oluşumunun önüne geçmek için kliniğimizce uygulanan post-operatif tedavi metodları karşılaştırıldı. Bu metodlar medikal tedavi, aralıklı soft dilatasyon uygulaması ve sadece takip olarak sınıflandırıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 21 programı kullanıldı. Üretratomî İterna operasyon kodu ile opere edilen ve intraoperatif ÜD izlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen 154 hastanın demografik verileri, darlık karakteristikleri, daha önceki başarısız operasyon sayıları ve post-operatif uygulanan tedavi ve sonuçları gibi kategorik verilerin frekansları saptanarak hasta sayıları ve yüzdeleri olarak tablolarda belirtildi. Nicel değişkenlerin (yaş, darlık uzunluğu, EAU'ya göre darlık derecesi vb.) normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov normallik testi ile incelendi. Tedavi sonrası nüks gelişimine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde tüm değişkenler normal dağılıma uymadığı için iki grup ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını test eden bağımsız iki örneklem t testinden yararlanıldı. Çalışmada yer alan iki nitel yani kategorik değişkenler arasındaki ilişkiye yani iki nitel değişkenin birbirinden bağımsız olup olmadığına bakmak için örneklemelerin ortalamalarını karşılaştıran Pearson ki-kare bağımsızlık testinden yararlanıldı. Post-operatif tedavi modalitelerinin nüksüz sağkalım üzerine etkinliğini saptayabilmek için Kaplan-Meier testinden yararlanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 154 hastanın yaş ortalaması 71 ± 11 yıl idi. Hastaların vücut kitle indeksleri ortalaması $25,6\pm 3,5$ kg/m² saptandı. Hastaların %53,24'ü (n:82) hiç sigara içmemişken, %46,76'sını oluşturan 72 kişilik bir grupsa aktif kullanan veya sigarayı bırakmış hastalardan oluşmaktaydı. Hastalarımızın yalnızca %10,39'u (n:16) alkol kullanmaktaydı. (Tablo 4.1, Tablo 4.2)

Tablo 4.1. Demografik Özellikler için Betimsel İstatistik Değerleri

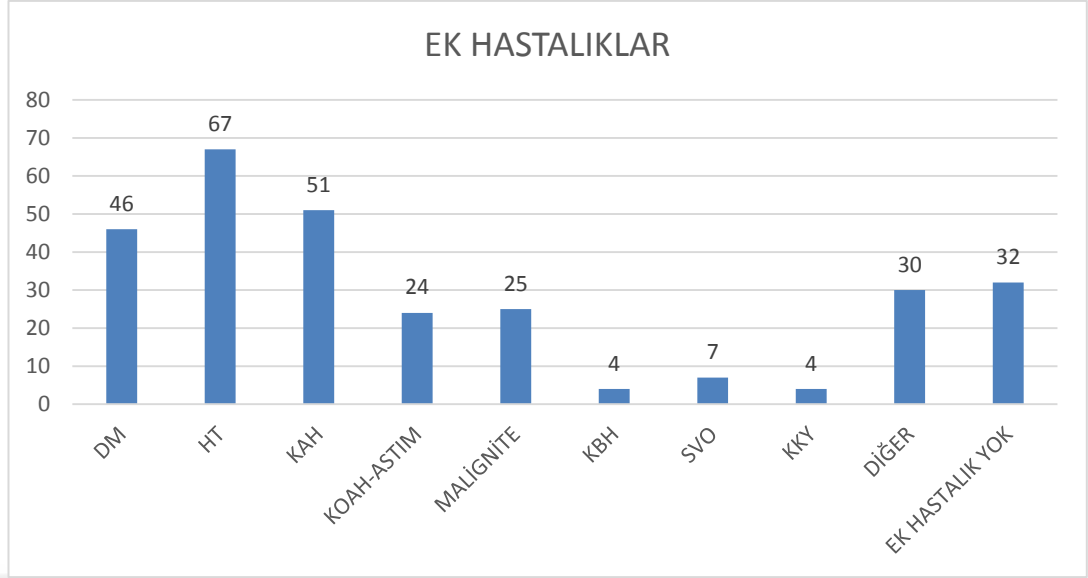
Hasta Bilgileri	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Hata	Standart Sapma
Yaş	154	32,0	92,0	70,877	0,8641	10,7237
Boy	154	1,55	1,90	1,7222	0,00631	0,07830
Kilo	154	45,0	115,0	76,481	1,0783	13,3819
VKİ	154	17,79	35,26	25,6846	0,2882	3,5773
CCI Skoru	154	0,00	6,00	1,8766	0,11556	1,43408

VKİ: Vücut kitle indeksi, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

Tablo 4.2. Alışkanlıklar için Betimsel İstatistik Değerleri

Alışkanlıklar		%	N
Sigara	Kullanıyor	46,76	72
	Kullanmıyor	53,24	82
Alkol	Kullanıyor	10,39	16
	Kullanmıyor	89,61	138

Hastaların ortalama CCI skoru $1,87\pm 1,43$ idi (Tablo 4.1). Tüm hastalar içinde 67 hastada (%43,5) HT teşhisi mevcuttu. HT'den sonra 2. en sık izlenen komorbid durum ise 51 hasta ile (%33,1) KAH'tı. Ayrıca 32 hasta (%20,7) ek komorbidite içermemekteydi. Ek hastalıklar ve dağılım yüzdeleri Grafik 4.1'de özetlenmiştir.



Grafik 4.1. Ek Hastalıklar için Betimsel İstatistik Değerleri

DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: kronik böbrek hasarı, SVO: serebro vasküler olay, KKY: konjestif kalp yetmezliği

Pre-operatif üroflowmetri pQmax ve işeme süresi değerleri 104 hastada mevcuttu. Mevcut olmayan 50 hastada sonuç yetersizliği veya pre-operatif sonda/sistofix varlığı nedeniyle test sonucu izlenmedi. Hastalar pre-operatif ortalama $6,57 \pm 2,70$ mL/sn pQmax değerine sahipti. Pre-operatif ortalama $73,7 \pm 42,7$ sn işeme süresi izlendi. Hastalar post-operatif ortalama $18,46 \pm 6,66$ mL/sn pQmax değerine sahipti. Post-operatif ortalama $33,2 \pm 15,6$ sn işeme süresi izlendi.

Tablo 4.3. Uroflowmetri için Betimsel İstatistik Değerleri

Hasta Bilgileri	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Hata	Standart Sapma
Pre-operatif pQmax (mL/sn)	104	1,4	14,7	6,571	0,2651	2,7038
Post-operatif pQmax (mL/sn)	154	6,8	41,0	18,462	0,5372	6,6660
Pre-operatif İşeme Süresi (sn)	104	12,0	296,0	73,779	4,1916	42,7465
Post-operatif İşeme Süresi (sn)	154	9,0	87,0	33,266	1,2585	15,6180

Hastaların operasyon öncesi labaratuvar parametre ortalamaları Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Labaratuvar Parametreleri için Betimsel İstatistik Değerleri

Hasta Bilgileri	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Hata	Standart Sapma
PLO	154	23,91	1046,00	172,31	10,75	133,50
NLO	154	0,40	52,67	4,29	0,43	5,42
RDW	154	12,5	21,8	15,02	0,14	1,74
Hematokrit	154	20,9	53,0	40,16	0,42	5,31
Kreatinin	154	0,39	2,15	0,97	0,02	0,29
Albumin	154	2,50	5,02	4,06	0,03	0,40
CRP	154	0,00	167,00	11,37	2,31	28,78
AKŞ	154	70,00	257,00	115,90	2,75	34,15

PLO: platelet lenfosit oranı, NLO: nötrofil lenfosit oranı, RDW: eritrosit dağılım genişliği, CRP: C-reaktif protein, AKŞ: açlık kan şekeri

Çalışma hastalarının %64,93'ünde (n:100) darlık uzunluğu 2 cm altındaydı. Darlık adedi 25 hastada (%16,24) 1'den fazla izlendi. Darlık yerleşimi sıklıkla bulbar olarak izlendi (n:82,%53,24). Darlık kalibrasyonu en sık 94 hasta (%61,03) ile EAU darlık sınıflamasına göre derece 3 olarak saptandı. Etyolojik sebeplerde en sık TUR sonrası izlenen darlıklar (n:96, %62,34), ikinci sırada idiyopatik etyolojiye sahip darlıklar (n:33, %21,42) yer aldı. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Darlık Karakteristikleri için Betimsel İstatistik Değerleri

Darlık Karakteristikleri		%	N
Darlık uzunluğu	0-2 cm	64,93	100
	2-4 cm	25,33	39
	>4 cm	9,74	15
Darlık sayısı	1 adet	83,76	129
	1'den fazla	16,24	25
Darlık yeri	Penil	21,43	33
	Bulbar	53,24	82
	Penobulbar	25,33	39
Kalibrasyon (EAU Darlık Sınıflamasına göre)	2	3,89	6
	3	61,03	94
	4	29,23	45
	5	5,85	9
Etyoloji	TUR sonrası	62,34	96
	İdiyopatik	21,42	33
	Radyoterapi	4,55	7
	Sonda Uygulaması	11,69	18

Post-operatif tedavi uygulanmayan 77 hasta (%50,00) mevcuttu. Aralıklı soft dilatasyonun 23 hastada (%14,94) uygulandığı gözlemlendi. Losartan tedavisi 54 hastada (%35,06) tercih edilen bir yöntem olarak izlendi. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Post-operatif Tedavi Modaliteleri için Betimsel İstatistik Değerleri

Post-operatif Tedavi Modaliteleri	%	N
Aralıklı Soft Dilatasyon	14,94	23
Medikal Tedavi (Losartan)	35,06	54
Post-operatif Tedavi Uygulanmadı	50,00	77

Aşağıda yer alan Tablo 4.7'de Kolmogorov-Smirnov normallik testi sonuçlarına yer verilmektedir. Tablo 4.7'de hastalara ait yaş, boy, kilo, VKİ, pre-operatif pQmax, post-operatif pQmax ve Hematokrit bilgilerinin normallik test sonuçları incelendiğinde, P olasılık değerleri %5 önem seviyesinden büyük ($P>0,05$) olduğu için bu değişkenlerin normal dağılıma uygun olduğunu ifade eden H_0 hipotezi

kabul edilmektedir. Hastalara ait diğer bilgilerden olan Preoperatif İşeme Süresi (Sn), Post-operatif İşeme Süresi, PLO, NLO, RDW, Kreatinin, Albumin, C-reaktif protein (CRP) ve Açlık kan şekeri (AKŞ) değişkenlerinin ise P olasılık değerleri %5 önem seviyesinden küçük ($P < 0,05$) olduğu için bu değişkenlerin normal dağılıma uygun olduğunu ifade eden yokluk H_0 hipotezi reddedilmektedir.

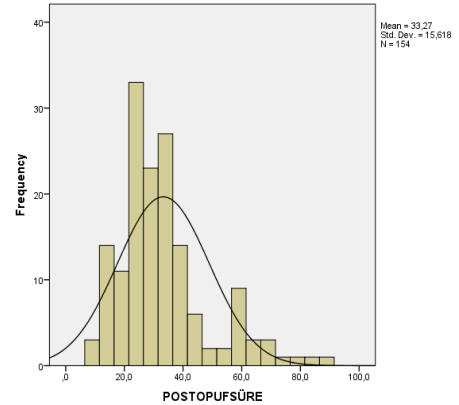
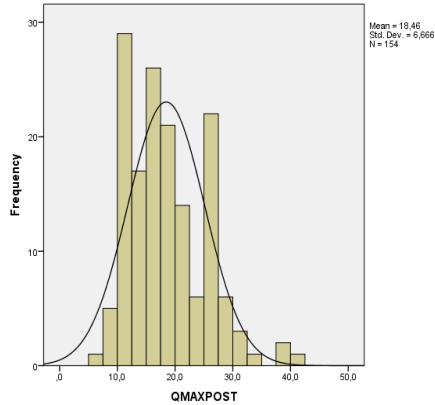
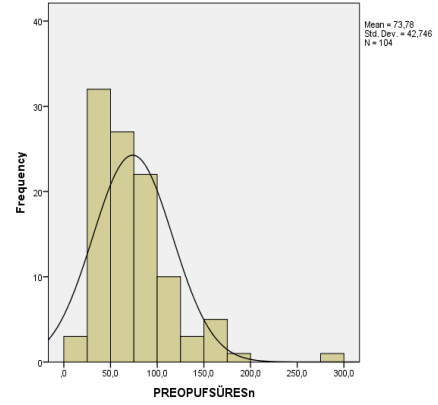
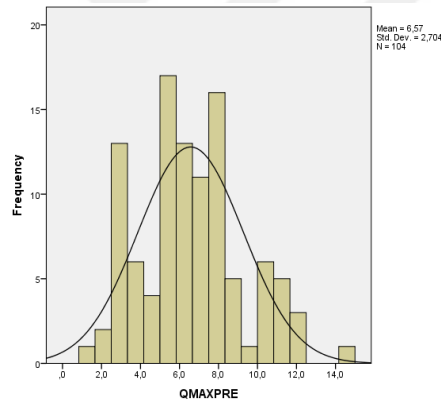
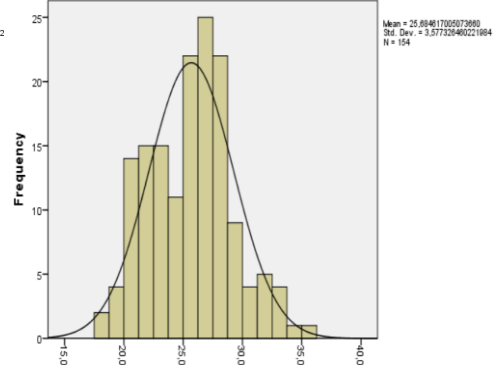
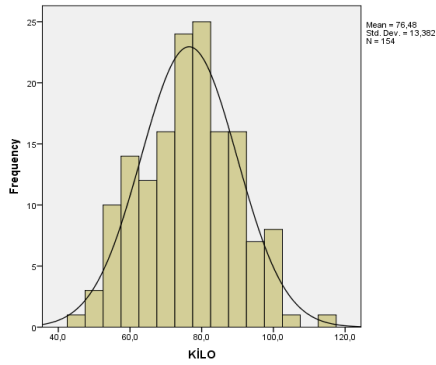
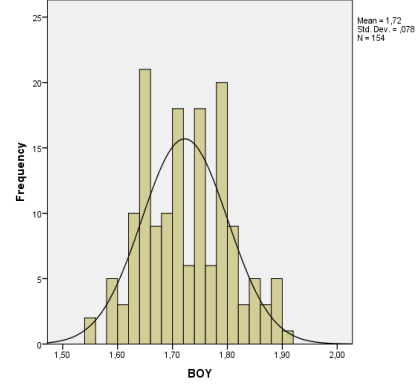
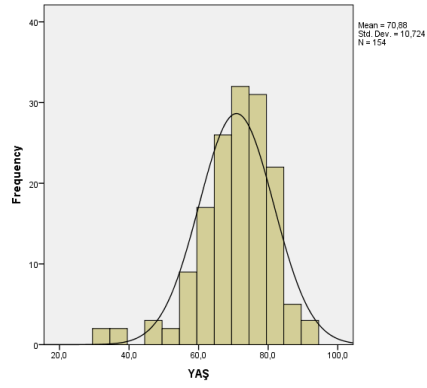
Tablo 4.7. Kolmogorov-Simirnov Normallik Testi

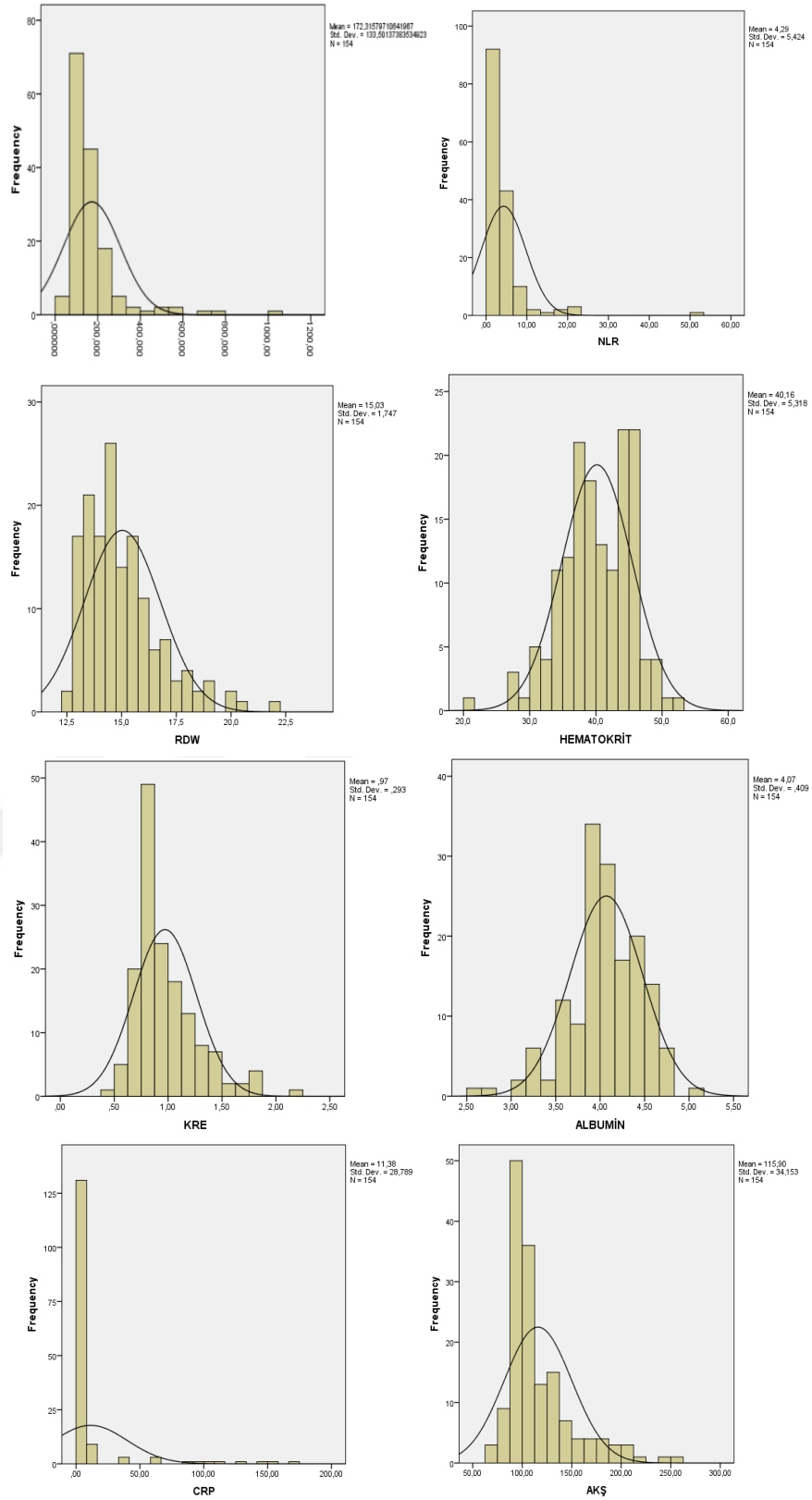
Hasta Bilgileri	Kolmogorov-Simirnov		Hasta Bilgileri	Kolmogorov-Simirnov	
	Z İstatistiği	P Değeri		Z İstatistiği	P Değeri
YAŞ	1,128	0,157	PLO	2,659	0,001
BOY	1,092	0,184	NLO	3,319	0,001
KİLO	0,619	0,839	RDW	1,446	0,031
VKİ	0,714	0,688	HEMATOKRİT	1,055	0,216
PRE-OPERATİF PQMAX	0,628	0,824	KREATİNİN	1,900	0,001
PRE-OPERATİF İŞEME SÜRESİ	1,364	0,048	ALBUMİN	1,910	0,001
POST-OPERATİF PQMAX	1,212	0,106	CRP	4,948	0,001
POST-OPERATİF İŞEME SÜRESİ	2,254	0,001	AKŞ	2,400	0,001

VKİ: vücut kitle indeksi, PLO: platelet lenfosit oranı, NLO: nötrofil lenfosit oranı, RDW: eritrosit dağılım genişliği, CRP: C-reaktif protein, AKŞ: açlık kan şekeri

4.1. Histogram Grafikleri

Şekil 4.1’de hasta bilgilerine ait histogram grafikleri yer almakta olup Kolmogorov-Simirnov Normallik Testine ait sonuçları desteklediği görülmektedir.





Şekil 4.1. Histogram grafikleri

Tablo 4.8 iki bölümden oluşmaktadır. İlk kısımda kitlelerin homojenliği Levene F testi ile test edilmektedir. Çıkan sonuçlara göre bağımsız iki örneklem t testine tabi tutulan tüm değişkenlerin P olasılık değeri %5 önem seviyesinden büyük ($P>0,05$) olduğu için varyansların eşitliğini kabul eden H_0 hipotezi kabul edilir ve varyanslarının eşit olduğu yani grupların homojen olduğu kararı verilir. İkinci bölüm olan ortalamaların eşitliği için t-test’inde ise yapılan F testi sonucuna göre ilk satırda yer alan varyansların eşit olduğu durumdaki t testi sonuçları dikkate alınarak ilerlenir. Nüks gelişim durumu ile yaş, boy, kilo, VKİ arasındaki ilişki incelendiğinde t istatistik değerleri sırasıyla -0,580, 0,746, 1,198 ve 0,957 olarak bulunmuştur. P olasılık değerleri ise 0,563, 0,457, 0,233 ve 0,340 olarak hesaplanmıştır ($P>0,05$). Bu durumda değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.8. Demografik Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları

Değişkenler	Nüks	N	Kitlelerin Homojenliği için Levene Testi			Ortalamaların Eşitliği için t-Test		
			F	P (Sig.)	t	P (Sig.)	Ortalamalar Arasındaki Fark ($\mu_{gelişmedi} - \mu_{gelişti}$)	
Demografik Özellikler	Yaş	Gelişmedi	85	0,037	0,847	-0,580	0,563	-1,0789
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	-0,579	
	Boy	Gelişmedi	85	3,321	0,070	0,746	0,457	0,01012
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	0,793	
	Kilo	Gelişmedi	85	0,001	0,980	1,198	0,233	2,7701
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	1,217	
	VKİ	Gelişmedi	85	1,448	0,231	0,957	0,340	0,5923268560
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	0,927	

VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 4.9 iki bölümden oluşmaktadır. İlk kısımda kitlelerin homojenliği Levene F testi ile test edilmektedir. Çıkan sonuçlara göre bağımsız iki örneklem t testine tabi tutulan değişkenin P olasılık değeri %5 önem seviyesinden küçük ($P<0,05$) olduğu için varyansların eşitliğini kabul eden H_0 hipotezi reddedilir ve

varyansların eşit olmadığına yani grupların homojen olmadığına karar verilir. İkinci bölüm olan ortalamaların eşitliği için t-test’inde ise yapılan F testi sonucuna göre ikinci satırda yer alan varyansların eşit olmadığı durumdaki t testi sonuçları dikkate alınarak ilerlenir. Nüks gelişim durumu ile daha önceki operasyon sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde t istatistik değeri -5,268 olarak bulunmuştur. P olasılık değeri ise 0,001 olarak hesaplanmıştır (P<0,05). Bu durumda değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Nüks gelişmeyen hastalarda operasyon sayısının daha az olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Tablo 4.9. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları

Değişkenler	Nüks	N	Kitlelerin Homojenliği İçin Levene Testi			Ortalamaların Eşitliği İçin t-Test		
			F	P (Sig.)	t	P (Sig.)	Ortalamalar Arasındaki Fark ($\mu_{gelişmedi} - \mu_{gelişti}$)	
Daha Önceki Operasyon Sayısı	Gelişmedi	85	Varyanslar Eşittir	47,941	0,001	-7,009	0,001	-1,89660
	Gelişti	69	Varyanslar Eşittir Değildir			-5,268	0,001	

Tablo 4.10 iki bölümden oluşmaktadır. İlk kısımda kitlelerin homojenliği Levene F testi ile test edilmektedir. Çıkan sonuçlara göre bağımsız iki örneklem t testine tabi tutulan tüm değişkenlerin P olasılık değeri %5 önem seviyesinden büyük (P>0,05) olduğu için varyansların eşitliğini kabul eden H₀ hipotezi kabul edilir ve varyanslarının eşit olduğu yani grupların homojen olduğu kararı verilir. İkinci bölüm olan ortalamaların eşitliği için t-test’inde ise yapılan F testi sonucuna göre ilk satırda yer alan varyansların eşit olduğu durumdaki t testi sonuçları dikkate alınarak ilerlenir. Nüks gelişim durumu ile pre-operatif işeme süresi arasındaki ilişki incelendiğinde t istatistik değerleri sırasıyla -0,532 olarak bulunmuştur. P olasılık değerleri ise 0,596 olarak hesaplanmıştır (P>0,05). Bu durumda işeme süresi ve nüks gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nüks gelişim durumu ile pre-operatif pQmax arasındaki ilişki incelendiğinde ise t istatistik değeri 2,396, P olasılık değeri 0,018 olarak bulunmuştur (P<0,05). Bu durumda pre-operatif pQmax değeri ile nüks

gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Nüks gelişmeyen hastaların pre-operatif pQmax değerinin gelişenlerden yüksek olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Tablo 4.10. Pre-operatif Üroflowmetri Değişkenlerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları

Değişkenler	Nüks	N	Kitlelerin Homojenliği için Levene Testi			Ortalamaların Eşitliği için t-Test		
				F	P (Sig.)	t	P (Sig.)	Ortalamalar Arasındaki Fark ($\mu_{gelişmedi} - \mu_{gelişti}$)
Pre-operatif pQmax	Gelişmedi	65	Varyanslar Eşittir	0,433	0,512	2,396	0,018	1,2831
	Gelişti	39	Varyanslar Eşittir Değildir			2,425	0,017	
Pre-operatif İşeme Süresi	Gelişmedi	65	Varyanslar Eşittir	0,477	0,491	-0,532	0,596	-4.62051
	Gelişti	39	Varyanslar Eşittir Değildir			-0,492	0,625	

Tablo 4.11 iki bölümden oluşmaktadır. İlk kısımda kitlelerin homojenliği Levene F testi ile test edilmektedir. Çıkan sonuçlara göre bağımsız iki örneklem t testine tabi tutulan tüm değişkenlerin P olasılık değeri %5 önem seviyesinden büyük ($P>0,05$) olduğu için varyansların eşitliğini kabul eden H_0 hipotezi kabul edilir ve varyanslarının eşit olduğu yani grupların homojen olduğu kararı verilir. İkinci bölüm olan ortalamaların eşitliği için t-test'inde ise yapılan F testi sonucuna göre ilk satırda yer alan varyansların eşit olduğu durumdaki t testi sonuçları dikkate alınarak ilerlenir. Nüks gelişim durumu ile Hematokrit, PLO, NLO, RDW, Kreatinin, Albumin, CRP ve AKŞ arasındaki ilişki incelendiğinde t istatistik değerleri sırasıyla 1,353, 0,233, 0,651, -2,161, -0,344, -0,717, 0,832 ve 0,057 olarak bulunmuştur. P olasılık değerleri ise 0,178, 0,816, 0,516, 0,032, 0,731, 0,475, 0,407 ve 0,955 olarak hesaplanmıştır ($P>0,05$). Bu durumda nüks gelişimi ile Hematokrit, PLO, NLO, Kreatinin, Albumin, CRP ve AKŞ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nüks gelişim durumu ile RDW arasındaki ilişki incelendiğinde ise t istatistik değeri -2,161, P olasılık değeri 0,032 olarak bulunmuştur ($P<0,05$). Bu durumda nüks gelişimi ile RDW değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Nüks gelişmeyen hastaların RDW değerinin gelişenlerden düşük olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Tablo 4.11. Labaratuvar Parametleri Değişkenlerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları

Değişkenler	Nüks	N	Kitlelerin Homojenliği için Levene Testi		Ortalamaların Eşitliği için t-Test			
			F	P (Sig.)	t	P (Sig.)	Ortalamalar Arasındaki Fark ($\mu_{gelişmedi} - \mu_{gelişti}$)	
Labaratuvar Ortalamaları	Hematokrit	Gelişmedi	85	0,977	0,324	1,353	0,178	1,2416
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	1,436	
	PLO	Gelişmedi	85	0,666	0,416	0,233	0,816	5,407359010
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	0,265	
	NLO	Gelişmedi	85	0,601	0,440	0,651	0,516	0,61248
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	0,751	
	RDW	Gelişmedi	85	1,579	0,211	-2,161	0,032	-0,6456
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	-2,003	
	Kreatinin	Gelişmedi	85	0,044	0,833	-0,344	0,731	-0,01751
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	-0,347	
	Albumin	Gelişmedi	85	0,339	0,561	-0,717	0,475	-0,05083
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	-0,764	
	CRP	Gelişmedi	85	3,171	0,077	0,832	0,407	4,14592
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	0,972	
	AKŞ	Gelişmedi	85	0,612	0,435	0,057	0,955	0,33748
		Gelişti	69			Varyanslar Eşittir Değildir	0,061	

PLO: platelet lenfosit oranı, NLO: nötrofil lenfosit oranı, RDW: eritrosit dağılım genişliği, CRP: C-reaktif protein, AKŞ: açlık kan şekeri

Tablo 4.12’de sigara kullanımıyla nüks oranı arasında ve alkol kullanımıyla nüks oranı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Sigara kullanımı nüks arasındaki ilişkide pearson ki-kare değeri 1,149 olarak hesaplanmış P olasılık değerleri ise 0,284 olarak hesaplanmıştır ($P > 0,05$). Bu sonuçlara göre, sigara kullanımı ile nüks arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Alkol kullanımı nüks arasındaki ilişkide pearson ki-kare değeri 3,071 olarak hesaplanmış P olasılık değerleri ise 0,080 olarak

hesaplanmıştır ($P>0,05$). Bu durumda, alkol kullanımı ile nüks arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.12. Alışkanlık Değişkenlerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları

Değişken	Grup	Nüks				X^2	P
		Gelişmedi		Gelişti			
		N	%	n	%		
Sigara	Yok	39	54,2	33	45,8	1.149	0,284
	Var	46	56,1	36	43,9		
Alkol	Yok	71	51,4	67	49,6	3,071	0,080
	Var	14	87,5	2	12,5		

Tablo 4.13’de ek hastalıkların nüks gelişimi ile ilişkisi gösterilmektedir. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ve astım, malignite varlığı, kronik böbrek hasarı (KBH), serebrovasküler olay (SVO), konjestif kalp yetmezliği (KKY), diğer hastalıklar ve ek hastalık olmaması durumu ile nüks arasındaki ilişki de Pearson ki-kare değerleri sırası ile 0,058, 0,212, 0,204, 0,030, 0,242, 0,088, 2,168, 1,916, 0,404 ve 0,254 olarak bulunmuş, P olasılık değerleri ise sırası ile 0,810, 0,646, 0,652, 0,862, 0,624, 0,767, 0,141, 0,166, 0,525 ve 0,614 olarak hesaplanmıştır ($P>0,005$). Bu durumda nüks gelişmeyen ve gelişen hastaların ek hastalık durumlarının nüks gelişimi ile arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.13. Ek Hastalık Değişkenlerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları

Değişken	Grup	Nüks				X ²	p
		Gelişmedi		Gelişti			
		N	%	N	%		
DM	Yok	61	56,5	47	43,5	0,058	0,810
	Var	24	52,2	22	47,8		
HT	Yok	45	51,7	42	48,3	0,212	0,646
	Var	40	59,7	27	40,3		
KAH	Yok	57	55,3	46	44,7	0,204	0,652
	Var	28	54,9	23	45,1		
KOAHA-ASTİM	Yok	71	54,6	59	45,4	0,030	0,862
	Var	14	58,3	10	41,7		
MALİGNİTE	Yok	72	55,8	57	44,2	0,242	0,624
	Var	13	52,0	12	48,0		
KBH	Yok	83	55,3	67	44,7	0,088	0,767
	Var	2	50,0	2	50,0		
SVO	Yok	82	55,8	65	45,2	2,168	0,141
	Var	3	42,9	4	57,1		
KKY	Yok	82	55,7	68	45,3	1,916	0,166
	Var	3	75,0	1	25,0		
DİĞER	Yok	73	58,9	51	41,1	0,404	0,525
	Var	12	40,0	18	60,0		
EK HASTALIK YOK	Yok	66	54,1	56	45,9	0,254	0,614
	Var	19	40,6	13	59,4		

DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: kronik böbrek hasarı, SVO: serebro vasküler olay, KKY: konjestif kalp yetmezliği

Tablo 4.14 iki bölümden oluşmaktadır. İlk kısımda kitlelerin homojenliği Levene F testi ile test edilmektedir. Çıkan sonuçlara göre bağımsız iki örneklem t testine tabi tutulan tüm değişkenlerin P olasılık değeri %5 önem seviyesinden büyük ($P>0,05$) olduğu için varyansların eşitliğini kabul eden H_0 hipotezi kabul edilir ve varyanslarının eşit olduğu yani grupların homojen olduğu kararı verilir. İkinci bölüm olan ortalamaların eşitliği için t-test'inde ise yapılan F testi sonucuna göre ilk satırda yer alan varyansların eşit olduğu durumdaki t testi sonuçları dikkate alınarak ilerlenir. Nüks gelişim durumu ile CCI skoru arasındaki ilişki incelendiğinde t

istatistik değeri -0,005 olarak bulunmuştur. P olasılık değeri ise 0,996 olarak hesaplanmıştır (P>0,05). Bu durumda nüks gelişimi ile CCI skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.14. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Bağımsız İki Örneklem t Testi Bulguları

Değişkenler	Nüks	N	Kitlelerin Homojenliği için Levene Testi			Ortalamaların Eşitliği için t-Test		
				F	P (Sig.)	t	P (Sig.)	Ortalamalar Arasındaki Fark ($\mu_{gelişmedi} - \mu_{gelişti}$)
CCI Skoru	Gelişmedi	85	Varyanslar Eşittir	0,354	0,553	-0,005	0,996	-0.00136
	Gelişti	69	Varyanslar Eşittir Değildir			-0,006	0,996	

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

Tablo 4.15’de etyoloji ile nüks oranı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Etyoloji ile nüks arasındaki ilişkide pearson ki-kare değeri 2,389 olarak hesaplanmış P olasılık değeri 0,522 olarak hesaplanmıştır (P>0,05). Bu sonuçlara göre, etyoloji ile nüks arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.15. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları

Değişken	Grup	Tedavi Sonrası Darlık Gelişimi				X ²	P
		Gelişmedi		Gelişti			
		N	%	N	%		
Etyoloji	TUR sonrası	53	55,2	43	44,8	2,389	0,522
	İdiopatik	20	60,6	13	39,4		
	RT	2	28,6	5	71,4		
	Sonda uygulaması	10	55,7	8	44,3		

TUR: transüretal rezeksiyon, RT: radyoterapi

Tablo 4.16’da kalibrasyon ile nüks oranı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Kalibrasyon ile nüks arasındaki ilişkide pearson ki-kare değeri 16,751 olarak hesaplanmış P olasılık değeri ise 0,001 olarak hesaplanmıştır (P<0,05). Bu sonuçlara göre, kalibrasyon ile nüks arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Kalibrasyon

derecesi EAU darlık sınıflaması kategori 2 olan grupta nüks izlenmezken, kalibrasyon derecesi EAU darlık sınıflaması kategori 3 olan grupta %39,4 (n:37), EAU darlık sınıflaması kategori 4 olan grupta ise %60 (n:27) nüks ile karşılaşmıştır.

Tablo 4.16. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları

Değişken	Grup	Nüks Gelişimi				X ²	P
		Gelişmedi		Gelişti			
		N	%	N	%		
EAU darlık sınıflaması	2	6	100	0	0	16,751	0,001
	3	57	60,6	37	39,4		
	4	18	40,0	27	60,0		
	5	4	44,4	5	55,6		

Tablo 4.17’de darlık adedi ile nüks oranı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Darlık adedi ile nüks arasındaki ilişkide pearson ki-kare değeri 3,602 olarak hesaplanmış P olasılık değeri 0,058 olarak hesaplanmıştır (P>0,05). Bu sonuçlara göre, darlık adedi ile nüks gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.17. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları

Değişken	Grup	Tedavi Sonrası Darlık Gelişimi				X ²	P
		Gelişmedi		Gelişti			
		N	%	N	%		
Darlık Adedi	1 adet	73	56,6	56	43,4	3,602	0,058
	1’den fazla	12	48,0	13	52,0		

Tablo 4.18’de darlık uzunluğu ile nüks oranı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Darlık uzunluğu ile nüks arasındaki ilişkide pearson ki-kare değeri 15,033 olarak hesaplanmış P olasılık değeri 0,001 olarak hesaplanmıştır (P<0,05). Bu sonuçlara göre, darlık uzunluğu ile nüks arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Darlık uzunluğu 0-2 cm olan grupta nüks gelişim durumunun daha az olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Tablo 4.18. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları

Değişken	Grup	Nüks Gelişimi				X ²	P
		Gelişmedi		Gelişti			
		N	%	N	%		
Darlık Uzunluğu	0-2 cm	66	66,0	34	34,0	15,033	0,001
	2-4 cm	15	38,1	24	61,9		
	> 4 cm	4	26,7	11	73,3		

Tablo 4.19’da darlık lokalizasyonu ile nüks oranı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Darlık lokalizasyonu ile nüks arasındaki ilişkide pearson ki-kare değeri 5,186 olarak hesaplanmış P olasılık değeri 0,075 olarak hesaplanmıştır (P>0,05). Bu sonuçlara göre, darlık lokalizasyonu ile nüks arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.19. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları

Değişken	Grup	Tedavi Sonrası Darlık Gelişimi				X ²	P
		Gelişmedi		Gelişti			
		N	%	N	%		
Lokalizasyon	Penil	17	51,5	16	48,5	5,186	0,075
	Bulbar	51	62,2	31	37,8		
	Penobulbar	17	43,6	22	52,4		

Tablo 4.20’de post-operatif uygulanan tedavi modaliteleri ile nüks oranı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Post-operatif tedavi uygulamaları ile nüks arasındaki ilişkide pearson ki-kare değeri 2,835 olarak hesaplanmış P olasılık değeri 0,242 olarak hesaplanmıştır (P>0,05). Bu sonuçlara göre, post-operatif tedavi uygulamaları ile nüks arasında sınırda anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.20. Değişkenlerin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Pearson Ki-Kare Bağımsızlık Testi Bulguları

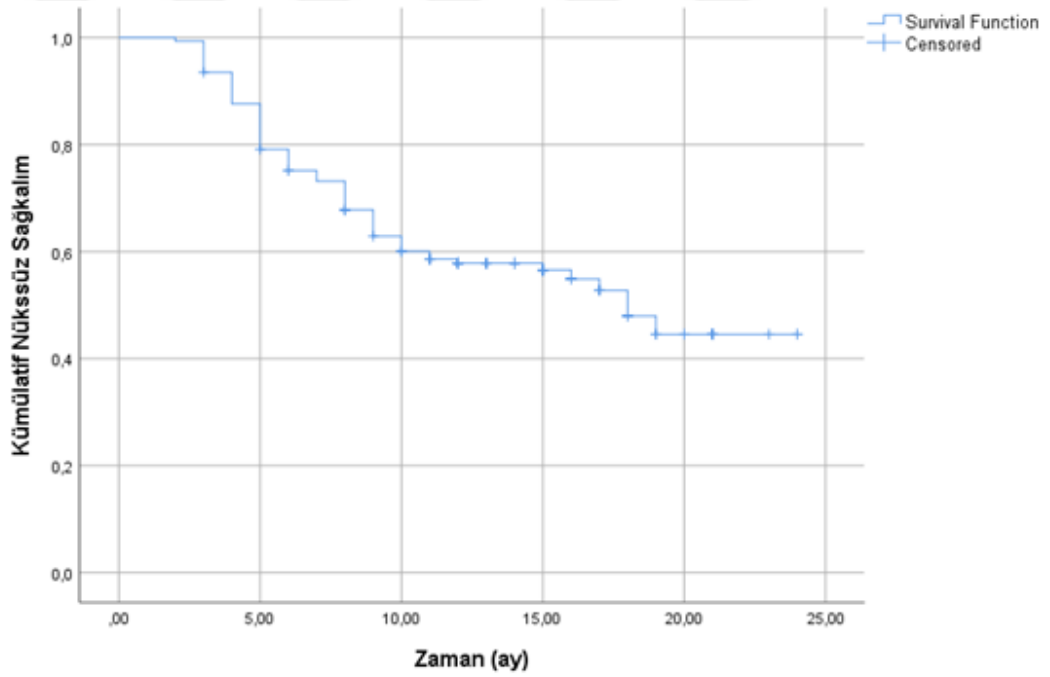
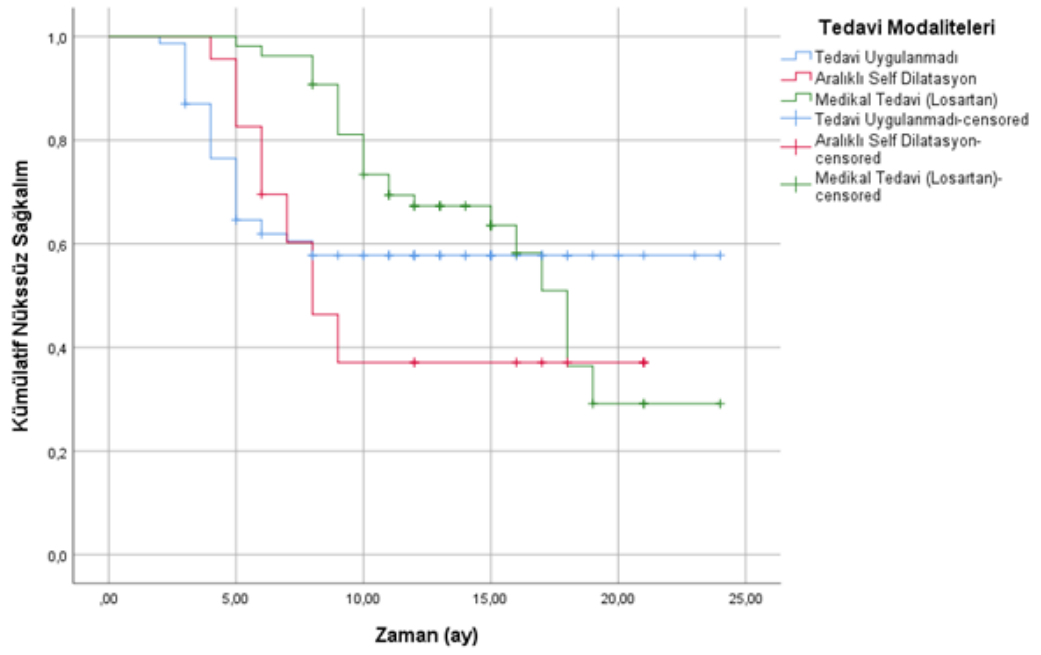
Grup	Tedavi Sonrası Darlık Gelişimi				X ²	P
	Gelişmedi		Gelişti			
	N	%	N	%		
Post-operatif Aralıklı Soft Dilatasyon	9	39,1	14	60,9	2,835	0,242
Medikal tedavi (Losartan)	31	57,4	23	42,6		
Post-operatif Tedavi Modalitesi Uygulanmadı	45	58,4	32	41,6		

Tablo 4.21’de post-operatif tedavi modalitelerinin nüks gelişim zamanına göre karşılaştırılmasına yönelik veriler yer almaktadır. Toplam nüks gelişen hasta sayısı 69, nüks gelişmeyen hasta sayısı 85’tir. Dilatasyon grubunda nüks gelişen hasta sayısı 14, nüks gelişmeyen hasta sayısı 9’dur. Medikal tedavi (Losartan) grubunda nüks gelişen hasta sayısı 23, nüks gelişmeyen hasta sayısı 31’dir. Bu veriler için Kaplan-Meier nüksüz sağkalım eğrisi grafikleri Grafik 4.2’de verilmiştir. Süre ay olarak alınmıştır. Aralıklı soft dilatasyon tedavi grubunda ortalama nüksüz yaşam süresi 8 ay, medikal tedavi (losartan) tedavi grubunda ortalama yaşam süresi 18 ay, tedavi uygulanmayan grupta ortalama nüksüz sağkalım süresi 14 ay olarak elde edilmiştir. Nüks gelişim zamanları açısından üç grup arasında anlamlı fark olup olmadığı test edilmiş ve Wilcoxon ve Tarone-Ware testleri sonucunda gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 4.21. Değişkenlerin Nüks Gelişim Zamanına Göre Karşılaştırılmasına Yönelik Kaplan-Meier Testi Bulguları

Tedavi Grupları	Median (ay)		%95 CI	
	Nüks Zamanı	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Aralıklı Soft Dilatasyon	8	1,117	9,071	14,923
Medikal Tedavi (Losartan)	18	1,493	14,620	18,622
Tedavi Uygulanmadı	14	1,021	13,549	17,926
Toplam	15	0,741	14,205	17,108

Log Rank (Mantel-Cox) testi: $\chi^2(2) = 3.159$, $p = 0.206$, Breslow (Generalized Wilcoxon) testi: $\chi^2(2) = 9.680$, $p = 0.008$, Tarone-Ware testi: $\chi^2(2) = 6.647$, $p = 0.036$



Grafik 4.2. Kaplan-Meier Nüksüz Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

Üretra darlığı, üretra lümeninin sıklıkla fibrozise sekonder daralması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır[1, 2]. Tedavisi endoskopik veya açık cerrahi yöntemler ile gerçekleştirilir. Klinik pratikte en sık tercih edilen yöntem internal üretratomidir. Endoskopik görüntüleme ile direkt görüş altında darlık bölgesi insize edilir. Bu teknik, özellikle öğrenme eğrisinin kısa olması, pratik uygulanabilirlik ve lokal anestezi altında yapılabilmesi nedeniyle birçok ürolog tarafından tercih edilmektedir. Ancak İÜ sonrası, hastanın geçirdiği operasyon sayısına, darlık segmentinin uzunluğuna, yerleşimine ve adedine bağlı olarak %20 ila %80 arasında nüks gözlemlenebilmektedir [6]. Bizim çalışmamızda ÜD nedeni ile çoklu sayıda İÜ operasyonu geçiren hasta popülasyonumuzda nüks oranı %45' idi.

İÜ sonrası nüks gelişiminde etkili faktörleri saptayabilmek ve hastalığın tekrar etmesinin önüne geçebilmek bugün için araştırmacıların üzerinde durduğu önemli sorunlardır. Bu çalışmada ÜD'de nüks gelişiminde etkili olabilecek faktörler ve nüksü önleyici yaklaşımların etkileri saptamaya çalışıldı.

Yaş, hem üretral darlık riski hem de tekrar riski ile ilişkilendirilen önemli bir faktördür. Buradaki temel faktörler, yaş ilerledikçe artan enstrümantasyon riski (sistoskopi, idrar kateterleri) ve yara iyileşme kapasitesinin azalması ile ilişkilidir. Ayrıca yaşlanma ile birlikte fibroelastite de bir düşüş olur ve kollajen birikiminin daha az olması beklenir. Ancak nüksle ilişkilendirilebilecek diğer faktörler de göz önüne alınmalıdır. İleri yaşta başvuruda bulunmak, tedavi isteğinde gecikmeyi yansıtabilir. Bu durum darlık gelişimi sonrası geçen süreyi uzatabilir ve buna bağlı olarak daha fazla fibrozis geliştiği düşünülebilir.

Anger ve arkadaşlarının 1992, 1995, 1998 ve 2001 tarihli Medicare veri tabanları üzerinden yaptıkları bir çalışmada yaş artışının ÜD görülme sıklığını artırdığı sonucuna ulaştılar. Ancak verileri 65 yaş üzeri hastaları kapsadığı için genç popülasyona genelleme yapamayacaklarını bildirdiler [31]. Harraz ve arkadaşlarının kısa (<2 cm) bulbar üretral darlıklarda nüksü öngörebilecek faktörleri araştırdıkları, 2002-2013 yıllarını kapsayan 430 hastalık bir seride; % 58,1 başarı oranı izlendi.

Nüks gelişen grupta yaş ortalaması 53, nüks gelişmeyen grupta 48,4 olarak saptandı [129].

Kluth ve arkadaşlarının yaptığı, kısa anterior üretra darlıklarında nüksü predikte eden faktörleri araştıran retrospektif bir analizde, 128 hasta tarandı ve nüks oranı %48,4 bulundu. Nüks gelişen grubun yaş ortalaması 63,8, nüks gelişmeyen grubun yaş ortalaması 64,6 bulundu. Yaşın nüksü öngörmede etkili olmadığını saptadılar [123]. Aynı şekilde Barbagli ve arkadaşlarının bulbar üretral darlıklarda İÜ başarısını irdeleyen ve ortalama 55 aylık bir takip süresi içeren bir serisinde, % 37,5 nüks oranı saptandı. Nüksü predikte etmede yaş faktörünün etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı. Ancak sadece 4 hastanın 70 yaş üzeri olduğu bilgisi verildi [124].

Çalışmamızda üretral darlık hastalarının yaş ortalaması 71 ± 11 olarak hesaplanmıştır. Nüks gelişen grupta yaş ortalaması daha yüksek (72 ± 10) izlenmesine karşın istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Hasta popülasyonumuzda etyoloji sıklıkla TUR sonrası gelişen ÜD (%62,34) olarak karşımıza çıkmaktadır. TUR sonrası gelişen darlıklarda, semptom başlangıcı sonrası başvuruya kadar geçen süre daha az izlenmiş olabilir. Ayrıca yaşın etkili bir faktör olduğu genellemesini yapan Harraz ve ark. çalışması tek, kısa ve bulbar ÜD olan hastalar üzerinden yapılmıştır. Çalışmamızda darlık karakteristikleri daha geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Verilerimiz Kluth ve Barbagli'nin çalışmaları ile paralellik göstermektedir. Yaşlanmanın ÜD nüksü üzerine etkisini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Obezite, bir çok hastalıkla ilişkilendirildiği gibi ÜD nüks riskinin artması ile de ilişkilendirilmektedir. Artan adipoz dokudan tümör nekroz faktörü α (TNF-Alfa) ve interlökin 6 (IL-6) gibi inflamatuvar mediatörler salgılanır, aynı zamanda adiponektin üretimi azalır, bu da pro-inflamatuvar bir duruma ve oksidatif stres oluşumuna zemin hazırlar. Bu durum yara iyileşmesini etkiler.

Khalil ve ark. yara iyileşmesini araştırdıkları prospektif bir çalışmada, obeziteyi yara iyileşmesini kötü yönde etkileyen bir faktör olarak saptadı [134]. Liaw ve ark. obeziteyi gömük penisle ilişkilendirdi ve obez hastalarda bu sebeple darlık insidansını daha yüksek buldu. Obez hastalarda gömük penis ile başvuruda ÜD açısından da hastanın incelenmesini önerdi [155]. Harraz ve ark. hasta yaşını ve

obeziteyi darlıkların tekrarı için bağımsız risk faktörleri olarak rapor etti [129]. Ancak Amerika'da yapılan bir çalışmada üretroplasti sonrası nüks ve VKİ araştırıldı ve VKİ ile nüks arasında ilişki bulunamadı [156]. Yine Kluth ve Barbagli çalışmalarına nüks ve obezite ilişkisini karşılaştırdı ve nüksü öngörmede obezitenin etkisi olmadığını buldu [123, 124].

Çalışmamızdaki hastaların VKİ ortalaması $25,68 \pm 3,57$ olarak hesaplanmıştır. Nüks gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma hastalarından sadece 14 tanesi VKİ 30-35 aralığında iken VKİ 35 üzeri tek hasta olması bu durumu etkilemiş olabilir. Örneğin Harraz ve ark. çalışmasında yaklaşık %45 hastanın VKİ 30 üzeri izlenmektedir [129]. Bizim çalışmamızda ise sadece %10'luk bir grup VKİ 30 üzeri izlenmektedir. Obezite ve nüks ilişkisini saptayabilmek için seçilmiş hasta grupları üzerinden yapılacak çalışmalar daha fazla fayda sağlayabilir.

Sigara kullanımı doku perfüzyonunu kötü yönde etkiler. Üretral doku perfüzyonunun bozulması kötü bir yara iyileşmesine neden olur. Ma ve ark. tarafından yapılan 12 çalışmanın derlendiği, 3443 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir meta-analizde, üretroplasti sonrası nüks gelişimi ile sigara kullanımı arasında pozitif bir ilişki saptandı. Bu durum, sigara içmenin doku perfüzyonunu etkilemesi ve aynı zamanda oral mukoza üzerindeki etkileri ile ilişkilendirildi [157]. Aydemir ve ark.'nın yaptığı 93 hastalık bir seride sigara alışkanlığının darlık nüksünü ön görmede anlamlı bir faktör olduğunu rapor etti [136]. Redón-Gálvez ve ark. darlık nüksü üzerine yaptıkları bir çalışmada hastaların %37'sinde nüks geliştiğini ve %12'sinin sigara kullandığını belirtti ve sigara kullanımının nüks üzerinde etkisi olmadığını rapor etti [128]. Aynı şekilde Kluth çalışmasında sigara içme alışkanlığının nüks üzerine etkisi olmadığı sonucuna ulaştı [123]. Çalışmamızda sigara içmeyen hastalardaki başarı oranı sigara içenlere göre daha fazla olmasına karşın, sonuçlarımız sigara alışkanlığının nüks üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığını gösterdi. Çalışmaya kaydedilen hastalarda aktif kullanım öyküsünün sorgulanmamış olması sonuçları etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamız ve önceki çalışmalarda, sigara kullanımının İÜ sonrası nüks ile ilişkisi ortaya konmamış olabilir, ancak iskemi yara iyileşmesini olumsuz etkiler ve üretral doku perfüzyonunun bozulması yoluyla darlık patogeneze rol oynar [158]. Sigara

alışkanlığının net etkisini ortaya koyabilmek için aktif sigara kullanan, bırakmış ve hiç kullanmamış bireyler üzerinde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda alkol kullanımı ve nüks arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak alkol kullanan (sosyal içici) grubunda nüks oranı daha az izlenmiştir. Literatürde alkol alışkanlığı ve ÜD arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Aşırı derece alkol tüketiminin yara iyileşmesini kötü etkilediği bilinmektedir [159]. Sosyal içici sınıf üzerinde Barr ve ark. tarafından inflamasyon belirteçleri incelenmiş ve alkolün immünmodulator bir etkisi olabileceği sonucuna ulaşılmıştır [160]. Bu immünmodulator etki sayesinde fibrozis gelişimi önlenmiş olabilir.

Üretral darlıklar sıklıkla yaşlı popülasyonda görülür. Bu durum, hastalarda ek komorbiditelerin eşlik etme olasılığını artırır. Diyabet ve hipertansiyon gibi ek hastalıklar, hem mikrovasküler etkileri hem de vücutta oluşturdukları yanıtlar nedeniyle yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Asfuroğlu ve ark. metabolik sendromun üretral darlık oluşumu ve nüksü üzerine etkisini araştıran bir çalışmada metabolik sendromun nüks üzerine etkisiz ancak post-operatif idrar yolu enfeksiyonu gelişimi üzerine etkili bir faktör olduğunu rapor etti [161]. Chapman ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanan ve üretroplasti sonuçlarını değerlendiren büyük bir seri çalışmasında komorbiditeleri fazla olan hastalarda daha yüksek nüks oranları olduğunu göstermişlerdir [135]. Shrivastava ve ark. üretroplasti sonrası nüksü hasta bazlı değişkenlere göre değerlendirdikleri çalışmada, CCI skoru artışı ile nüks riskinin arttığını gösterdi [162]. Aydemir ve ark. İÜ sonrası nüksü değerlendirdikleri çalışmada CCI artışı ile nüks arasında zayıf ama anlamlı bir ilişki bulduklarını rapor etti [136]. Literatürde ek hastalık yükü ve darlık nüksü arasındaki ilişkide bir fikir birliği mevcut değildir. Çalışmamızda toplam komorbidite yükü ortalama CCI:1,87±1,43 hesaplandı. Nüks gelişen ve gelişmeyen grupta CCI skoru ortalamaları arasında fark izlenmedi. Bu bağlamda çalışmamız ek komorbidite yükü ve nük arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymadı. Yüksek komorbidite yükü bulunan hasta sayısı 48, komorbidite eşlik etmeyen hasta sayısı 32 olarak hesaplandı. Hastaların ek hastalıklarına yönelik yapılan istatistikte herhangi bir hastalığa sahip olma durumunun nüks üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisini saptayamadık. Çalışma hastalarımızın darlık karakteristikleri açısından daha zorlayıcı bir grubu temsil etmesi

sonuçlarımıza etki etmiş olabilir. Daha önceki çalışmalarda sıklıkla ek hastalıklarla ilişkili üretoplasti başarısı değerlendirilmiş olup, İÜ sonrası nüks ve ek hastalıkları inceleyen çalışmalarda tek ve kısa darlık içeren hastalar incelenmektedir [135, 136, 161, 162]. Çalışmamızda ek hastalıklar ile nüks arasında anlamlı ilişki saptanamamış olsa da ek hastalıkların tedavi yöntemini etkileyebileceği ve ek komorbidite yükü fazla olan bireylerde hastalık yönetiminin daha zor olacağı unutulmamalıdır.

Önceki başarısız müdahaleler bir çok çalışmada nüks için en önemli prediktif faktör olarak değerlendirilmiştir. İÜ sırasında darlığa komşu sağlıklı üretral doku zarar görmektedir. Nüks gelişmesi durumunda fibrotik süreç sağlıklı üretral dokuya ilerlemiş olacağından daha uzun segment bir darlıkla karşılaşılır. Ayrıca tekrarlayan enstrümantasyon yeni darlık gelişimi için de risk taşımaktadır. Tekrarlayan operasyonlar sonrası rekonstrüktif üretral cerrahi zorlaşır ve başarı oranı azalır. Bu, tekrarlayan İÜ prosedürlerinin yönetimi için kritik bir sonuçtur. Santucci ve ark. 136 nüks gelişen hastanın verilerini retrospektif olarak inceledikleri çalışmada; nüks sonrası en yüksek başarı oranı %9 olarak rapor edildi. Ayrıca tekrarlayan operasyon sayısı dört ve üzeri olan hasta grubunda operasyon başarısı %0 saptandı [121]. Holm-Nielsen ve ark. 365 İÜ operasyonunu inceledikleri çalışma sonrası her başarısız operasyonun ardından nüks gelişim riskinin %50 arttığı çıkarımında bulundular [163]. Pasandoro ve ark. anterior üretral darlıklarda İÜ'nün uzun dönem sonuçlarını irdeledikleri çalışmada tekrarlayan operasyonlarda başarı oranının düştüğünü, üç ve daha fazla sayıda operasyon geçiren hastalarda nüksün kaçınılmaz olduğunu belirtti [122]. Yine tekrarlayan operasyonların etkinliğini inceleyen Heyns ve ark. tarafından yürütülen 210 hastalık bir seride nüks gelişim zamanları kıyaslandı. İlk prosedürün ardından, 6 aydan daha uzun bir süre sonra nüks gelişimi durumunda, tekrarlanan operasyonların %40 başarı oranı sağlayabileceği vurgulandı. Ancak daha önce gelişen nükslerde tekrarlayan operasyon başarısının düştüğümü belirttiler [130]. Bu bağlamda yazarlar, İÜ'nün tekrarlayan vakalarda rekonstrüktif tedaviye geçmeden önce geçici bir önlem olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda, nüks oranı %45 olarak izlendi. Ancak bu oranın ortalama 12±5 aylık bir takip süresi sonrası sonuçları gösterdiği unutulmamalıdır. İÜ operasyonu sonrası nüks gelişimi 10 yıla kadar gerçekleşebilir [164]. Daha uzun bir takip süresi sonrası nüksüzlük oranlarının azalması kaçınılmazdır. Ayrıca çalışmamızda nüks gelişimi ve operasyon sayısındaki

artış arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p:001). Verilerimiz literatürle paralel olarak daha önceki başarısız operasyon sayısının nüksü öngörmede etkili bir faktör olduğunu gösterdi.

Dar olan segmentin uzunluğu operasyon süresini ve post-operatif başarı oranını etkileyen temel faktörlerden biridir. Üroloji kılavuzları uzunluk 2 cm'den fazla olan vakalarda endoskopik tedavileri önermemektedir. Ancak açık cerrahiye kıyasla daha kolay ulaşılabilir olması, hasta ve hekimler için endoskopik yöntemleri (İÜ) uzun darlıklarda da uygulanabilir bir seçenek kılmaktadır. Kliniğimizde de 2 cm üzeri darlıklarda hastalara üretroplasti seçeneği önerilmesine rağmen, genellikle hastaların eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle anestezi konsültasyonları sonucu yüksek ASA skoruna girmeleri, açık cerrahi operasyon sonrası öz bakımlarına yardımcı olacak yakınlarının olmaması gibi hasta ve sosyal çevresine bağlı faktörlerden dolayı endoskopik yöntemler daha çok tercih edilmektedir. Literatür incelendiğinde 2 cm üzeri darlıklarda İÜ'nün de uygulandığı göze çarpmaktadır. Ancak etkinliği konusunda tartışmalar mevcuttur. Pansadoro ve ark. tarafından bulbar darlıklar için yapılan bir çalışmada, <1 cm uzunluğundaki darlıklarda %71 açıklık oranı elde edilirken, >1 cm uzunluğundaki darlıklarda bu oran %18 olarak bulundu [122]. Yine Steenkamp ve ark. İÜ sonuçlarını inceledikleri prospektif bir seride, striktür uzunluğunun her 1 cm'lik artışının nüks riskini 1.22 kat artırdığı bildirilmiştir [88]. Uzunluk yapılan bir çok çalışmada nüks gelişiminde bağımsız faktör olarak öne çıkmaktadır [123, 124]. Çalışmamızda, dar segment uzunluğu 0-2 cm olan hastalar başarı oranı en yüksek (%66) grup olarak izlendi. Dar segment uzunluğu arttıkça nüks oranları artmaktaydı. Sonuç olarak, günümüzde İÜ, tek ve kısa (<1-2 cm) darlıklarda ilk tercih olarak gösterilmektedir. Bu şu anda kabul edilen bir durumdur ve çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Tekrarlayan operasyonlar sonrası darlık sayısı artmış olarak izlenmektedir. Darlık sayısının artışı uzunluğu da artıracığından tek başına darlık sayısı değil uzunluk ve sayı birlikte değerlendirilmelidir. Pansadoro ve ark. çalışmalarında; darlık sayısını 1 ve 1'den fazla olarak gruplandırdı. Tek darlığı olan hastalarda nüksün daha az olduğunu gösterdi [122]. Diğer serilerde de benzer sonuçlar izlenmiştir [88, 130, 165]. Çalışmamızda diğer çalışmalarla paralel olarak darlık sayısı birden fazla olan hastalarda nüks oranı tek darlığı olanlara göre daha yüksekti (sırasıyla, %52,0,

%43,4). Ancak darlık sayısı ve nüks arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni darlık sayısı fazla olan hastalarda, darlık segment uzunluklarının kısa ve darlık kalibrasyonlarının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Etyolojinin nüksü öngörmedeki etkisi tartışmalıdır. Harraz ve ark., idiyopatik darlık etiyojisinin başarısızlık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtti [129]. Zehri ve ark. ise idiyopatik etiyojinin yanı sıra TUR sonrası izlenen darlıklarda da nüks ihtimalinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaştı [166]. Pansadoro ve ark. ise nüks ve etiyoji arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etti [122]. Çalışmamızda, nüks oranlarında RT sonrası gelişen darlıklarda daha fazla nüks yaşandığı (%71,4) izlenirken, darlık nüksünü ön görmede etiyojinin etkili bir faktör olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Üretral kalibrasyon sıklıkla Fr (french) cinsinden ifade edilir ve 16 üzeri normal olarak kabul edilir. Üretral lümenin 10 Fr'e kadar olan daralması idrar akış hızında değişikliğe neden olmamaktadır. Ancak bu görüş normal mesane fonksiyonuna sahip hastalar için geçerlidir. Darlığın şiddetini belirlemek için çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. Ayrıca üretral lümen açıklığının bir belirteci olarak çalışmalarında pQmax değeri de sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda EAU Darlık Sınıflama Sistemi'ni ve pQmax değerini kullandık.

Üretral darlığın şiddeti arttıkça, İÜ sırasında hasar gören doku miktarı artar. Bu durum, daha fazla enflamasyon ve skar oluşumuna sebebiyet verir. Mandhani ve ark. tarafından üretral lümenindeki daralmanın başarıyı öngörmedeki etkisi üzerine yapılan çalışmada üretral daralma yüzdelerinin ölçümü üretrografi üzerinden gerçekleştirildi. Normal lümen ile dar olan segmenti karşılaştırıldı. Darlık derecesi % 74'ün üzerinde olan hastalarda İÜ'nün başarısız olma olasılığı % 78 olarak rapor edildi [167]. Pansadoro ve ark. ise 15 Fr üzeri kalibrasyona sahip darlıklarda nüks riskinin daha az olduğunu belirtti [122]. Üretral kalibrasyonu belirtmek için pQmax kullanan Barbagli ve ark., hastaları üç gruba ayırdı (pQmax < 5 vs. 5-8 vs. > 8 ml/s) ve tahmini olarak beş yıllık başarı oranı sırasıyla %31' %53' ve %83 olarak buldu [124]. Kluth ve ark. ise İÜ başarısını öngörmek için yaptıkları çalışmada pQmax değerlerini etkili bulmadı [123]. Çalışmamızda kalibrasyonun nüks gelişiminde etkili bir faktör olduğunu saptadık. Darlık derecesi EAU kategori 2 olan grupta (n:6) nüks

izlenmezken, darlık derecesi grade 3 olan grupta %39,4 (n:37), grade 4 olan grupta %60 (n:27) nüks izlendi. Ayrıca pre-operatif uroflowmetri değerleri karşılaştırıldığında pQmax değerindeki azalmayla paralel başarı oranlarının azaldığı izlendi.

Fibrozis inflamatuvar kaskadın aktive olmasıyla tetiklenen karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte kolajen (tip1, tip 3), elastin, platelet derivated growth faktör (PDGF) - α , PDGF- β , endotelin, TGF- β , integrin, plazminojen aktivatör ürokinaz, α düz kas aktin (α -SMA), IL-1 β ve IL-6 gibi birçok farklı sitokin ve ekstraselüler matriks bileşeni rol alır. Vücutta enflamasyon geliştiğinde, beyaz kan hücreleri, nötrofil ve lenfosit gibi birçok farklı hücreye farklılaşır [137]. Yükselmiş NLO, birçok tıbbi araştırmada hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir, bu da NLO'yu önemli bir klinik ölçüt haline getirir [137-139]. Üretral darlığın patogenezinin temelinde bulunan spongiyofibrozis ve inflamatuvar süreçler nedeniyle, NLO hastalığın seyri ve nüks olasılığı hakkında önemli bilgiler sunabilir. NLO ve darlık nüksü ile ilgili literatürde sınırlı veri bulunmaktadır. Ürkmez ve ark. NLO ve üretral darlık nüksü arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada yüksek NLO değerlerinin nüksü öngörmede etkili olduğu çıkarımında bulunuldu. Yüksek NLO değerine sahip olgularda tekrarlayan endoskopik işlemler yerine açık cerrahi yöntemler önerildi [143]. Gül ve ark. tarafından TUR-P sonrası ÜD gelişimini öngörülebilme amacıyla yapılan bir çalışma yapıldı. TUR-P uygulanan 208 hastadan oluşan seride, hastaların 35'inde ÜD geliştiği bildirildi. Ancak, NLO'nun darlık gelişimini ön göremede etkili bir faktör olmadığını raporladılar [141]. Benzer şekilde, Yahşi ve ark.'da NLO ile ÜD nüksü arasında bir ilişki bulamadıklarını rapor etti [168]. Üretropasti başarısının incelendiği bir başka seride NLO değerlerinin üretroplasti sonrası nüks ile ilişkisi olmadığı rapor edildi [142]. NLO ve nüks arasındaki ilişki konusunda literatürde çelişkili sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir. Bu durum, çalışma tasarımlarının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, genel olarak çalışmaların çoğunda NLO ile ÜD nüksü arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığı gözlenmektedir. Bizde çalışmamızda NLO ile nüks gelişimi arasında bir ilişki tespit edemedik.

NLO'ye ek olarak son yıllarda platelet lenfosit oranı da kronik inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Trombositler aracılığı ile salınan büyüme

faktörlerinin inflamatuvar kaskadı ve iyileşme sürecini uyardığı bilinmektedir. Trombosit aktivasyonu sonucu; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve TGF- β gibi büyüme faktörleri salınmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde, ÜD modeli oluşturulan sıçan gruplarında PDGF- β gen ekspresyonunda artış olduğu saptanmıştır [169].

Literatürde PLO ve darlık nüksü ile ilişkili çalışma bulunmamaktadır. Bu anlamda çalışmamız bu ilişkiyi irdeleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Gül ve ark. tarafından, TUR sonrası ÜD gelişimini öngörmeye NLO ve PLO ilişkisini araştıran bir çalışmada PLO değeri ile darlık gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,001). Ancak NLO değeri TUR sonrası ÜD gelişimini öngörmeye istatistiksel olarak anlamsız izlendi [141]. Çalışmamızda, PLO oranları açısından nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

RDW testi, eritrositlerin hacim ve boyutundaki farkları ölçer. Normalde, eritrositler genellikle aynı boyuttadır. Yüksek RDW, en küçük ve en büyük eritrositler arasında önemli bir fark olduğu anlamına gelir. Genellikle laboratuvar testlerinde anemiyi sınıflandırabilmek için kullanılır. Son dönemde elde edilen kanıtlar, yüksek RDW'nin birçok hastalıkta yaygın bir bulgu olduğunu göstermektedir [146-152]. Ancak şu ana kadar, RDW anormalliklerinin tam mekanizması hala belirsizdir. Önceki çalışmalar, RDW artışının kronik enflamasyona bağlı gelişebileceğini ön görmektedir [153, 154]. Kronik enflamasyon, eritropoietin üretimini etkileyebilir ve RDW değerlerini artırabilir. Kronik enflamasyonun ÜD nüksü üzerindeki etkisini ölçebilmek için değerlendirdiğimiz bir diğer parametre RDW değeri idi. Nüks gelişen hastaların ortalama RDW değeri ortalama 15,4 saptanırken, nüks gelişmeyen grupta 14,8 olarak karşımıza çıktı. İstatistiksel analiz sonrası RDW değerindeki artış ile nüks gelişimi arasında pozitif bir ilişki saptadık. Daha önce TUR sonrası ÜD gelişiminde RDW'nin rolü Gül ve ark. tarafından incelenmiş ve anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Literatür incelendiğinde RDW ve ÜD nüksü konusunda çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda çalışmamız bu ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Aralıklı soft dilatasyon klinik pratikte 1980 sonrası popülerlik kazanmış ve günümüzde de kullanılan bir yöntemdir [170]. Hastanın klinik durumu ve hekim tercihinine göre uygulama aralıkları farklılık gösterebilir. Özellikle üretroplastiye uygun olmayan veya istemeyen hastalar için alternatif bir takip ve tedavi yöntemi olarak kliniğimizde de uygulanmaktadır.

Aralıklı soft dilatasyonun etkinliğinin üzerine Jackson ve ark. tarafından yapılan ve 11 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir derlemede, cerrahi müdahale sonrası aralıklı soft dilatasyon uygulamasının darlık nüksünü azaltacağı yorumunda bulunuldu. Ancak inceledikleri çalışmalardaki örneklem büyüklüklerinin az olduğunu ve hasta seçiminin yanlı olabileceğini belirten yazarlar kanıt düzeyini düşük olarak belirttiler [171]. Jhanwar ve ark. tarafından aralıklı soft dilatasyon etkinliğinin araştırıldığı yakın tarihli prospektif bir çalışmada, aralıklı soft dilatasyon yönteminin halen uygulanabilir ve etkili bir yardımcı tedavi olduğu çıkarımında bulunuldu [172]. Aralıklı soft dilatasyona steroid içeren merhemlerin eklendiği ve etkinliğinin artırılmaya çalışıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur[173]. Ancak 2015 tarihinde yayınlanan Ergün ve ark. tarafından yapılan prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada, uygulanan tedavi modalitesine (sadece aralıklı soft dilatasyon, Triamsinolon merhem + aralıklı soft dilatasyon, Contractubex jel + aralıklı soft dilatasyon) göre 90 hasta 3 gruba ayrıldı ve 24 ay boyunca takip edildi. Triamsinolon veya Contractubex merhemlerinin aralıklı soft dilatasyona eklenmesinin ek bir fayda sağlamadığı yorumunda bulunuldu [174]. Kliniğimizde aralıklı soft dilatasyon yönteminde ek bir tedavi modalitesi uygulanmamaktadır. Çalışmamızda aralıklı soft dilatasyon uygulanan hastaların (n:23) nüks oranları tedavi uygulanmayan ve medikal tedavi uygulanan gruplara kıyasla daha yüksek izlendi (sırasıyla; %60,9, %42,6, %41,6). Ayrıca medyan nüks gelişim zamanları kıyaslandığında aralıklı soft dilatasyon uygulanan hastalar nüks gelişim zamanı en kısa olan gruptu. Kliniğimizde post-operatif aralıklı soft dilatasyon uygulaması nüks riski yüksek hastalarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Nüks oranlarının yüksek, nüks gelişim zamanının kısa izlenmesi, bu hastaların intra-operatif bulgularının nüks gelişimine yatkın olması sebebiyle bu tedavinin başlanmış olabileceği varsayımı ile açıklanabilir.

Üretral darlık patofizyolojisinde fibrozisin rolü anlaşıldıkça fibrozisi azaltmaya yönelik çalışmaların sayısı artmaya başlamıştır. Fibrozis oluşumunu azaltan tedaviler, endoskopik yaklaşımla kombine edildiğinde darlığın tekrarlamasının önüne geçebilme ihtimali ortaya çıkar. Literatür incelendiğinde, ÜD nüksünü azaltmak için sistemik veya topikal olarak Mitomisin C, docetaxel, paksitaksel, tamoksifen, rapamisin, BOTOX ve losartan gibi çeşitli tedavi modalitelerinin araştırıldığını görmekteyiz [102-111].

Steroidler, kollajen sentezini inhibe eder, kollajenaz üretimini artırır ve yara dokusunda artmış profilerasyonu önlerler. İÜ sonrası intralezyoner steroid uygulamasının darlık nüksünü önlemek için çeşitli çalışmalarda denendiğini görmekteyiz. Zhang ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde İÜ sonrası lokal steroid uygulamasını araştıran 8 prospektif, randomize kontrollü çalışmayı incelendi. Bu yöntemin nüks oranlarında azalma sağlamadığı ancak nüks gelişim zamanını geciktirdiği çıkarımında bulunuldu [175]. Soliman ve ark. tarafından yapılan yakın tarihli bir meta-analizde ise lokal steroid tedavilerin nüks gelişim zamanını geciktirmesinin yanında nüks oranlarını da azalttığı bildirildi [176].

Kanser tedavisinde kullanılan Mitomisin C, docetaxel, paksitaksel gibi ajanların İÜ sonrası DNA sentezini inhibe ederek nüksü önlediği düşünülmektedir [104, 105, 111]. Kanser hücreleri gibi, yaralı üretral dokuda da proliferatif dengesizlik yaşanır. Yaralı üretral dokuda kontrolsüz çoğalan fibroblast hücreleri bulunur ve bu, tip 1 kollajen birikimine neden olur. Bu, anormal üretral doku oluşumuna, yani darlıklara yol açacaktır. Moradi ve ark. tarafından gerçekleştirilen 40 hastayı içeren bir randomize kontrollü çalışmada, Mitomisin-C'nin, tekrarlayan darlık oluşumunu önemli ölçüde azalttığı bildirildi [177]. Farrell ve ark.'nın yürüttüğü retrospektif bir çalışma, ortalama darlık uzunluğu 2 cm olan tekrarlayan bulbar ve bulbomembranöz darlıklı hastaları içermektedir. Tekrarlayan darlıklarda Mitomisin-C uygulamasının uzun süreli komplikasyona yol açmadığı ve yöntemin %75 başarı oranına sahip olduğu bildirildi [178]. Ancak Redshaw ve ark. tarafından yapılan mesane boynu darlığında mesane boynu insizyonu sonrası Mitomisin-C uygulamasını araştıran 55 hastalık bir seride rektöüretral fistül ve mesane tabanında nekroz gibi ciddi yan etkiler bildirildi [179]. Virasoro ve ark. tarafından tekrarlayan ÜD olan hastalarda paklitaksel kaplı balon ile tedavinin etkinliğini araştıran

çalışmada, bir yıllık takibin ardından %70 başarı oranı açıklandı. Ancak yöntemin etkinliğinin gösterilebilmesi için 5 yıllık sonuçlara ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtildi [104]. Docetaxel ve kaptoprilin üretral dokuda fibrozis gelişimini önleyici etkilerinin araştırıldığı Kurniawan ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, üretral dokuda fibrozisi iki ilacında azalttığı bildirildi [180]. Tamoksifen, TGF- β 'yı inhibe ederek fibroblastların, miyofibroblastlara farklılaşmasını önler. Fibrozis ile seyreden hastalıklarda terapötik faydalar sağladığı bilinmektedir. Tekrarlayan darlıklarda İÜ sonrası tamoksifen tedavisinin etkinliğini araştıran El-Shazly ve ark. tarafından yürütülen 60 hastalık prospektif bir çalışmada, post-operatif 6 aylık tamoksifen kullanımının darlık nüksünü önlemede etkili bir tedavi olabileceği rapor edildi [109].

Losartan, angiotensin aktivitesini inhibe eder, Angiotensin Tip 1 reseptörü, Trombospondin (TSP 1)'i düzenler ve TSP 1, TGF- β üretimini kontrol eden bir faktördür. Bu nedenle losartan TGF- β sitokinlerinin üretimini azaltır ve buna bağlı olarak fibrotik dokunun oluşumunu azaltır. Siregar ve ark. tarafından Losartan'ın üretral dokuda anti-fibrotik etkilerini araştıran çalışmada, üretral dokudaki yaralanmanın fibrozise ilerlemesini önlemede Losartan'ın etkili bir tedavi yöntemi olabileceği rapor edildi [181]. Kliniğimizde yürütülen ve ÜD'de antifibrotik ajanların etkilerini araştıran bir çalışmada, losartan, doksisisiklin, BOTOX ve rapamisin kıyaslandı. Kullanılan ilaçların etkilerinin histopatolojik olarak karşılaştırılması sonucunda, fibrozisi en fazla azaltan ajanın rapamisin olduğu gösterildi. Losartan ikinci sırada yer alırken, BOTOX ve doksisisiklin benzer etkinlik düzeylerine sahiptiler. İnflamasyonu azaltma konusunda ise rapamisin ile losartan aynı derecede etkili oldular ve BOTOX ile doksisisikline göre daha başarılıydılar [117]. Ayrıca Losartan medikal tedavisi idiyopatik pulmoner fibrozis, siroz gibi fibrozis ile ilerleyen hastalıklarda tedavi ve progresyon azaltıcı bir ajan olarak tercih edilmektedir [182-184]. Kliniğimizde İÜ sonrası losartan medikal tedavisi ulaşılabilirlik ve etkinlik açısından tercih edilen yöntemler arasındadır. Çalışmamızda losartan kullanan ve kullanmayan grup karşılaştırıldığında nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak medyan nüks gelişim zamanları kıyaslandığında losartan grubu 18 ay ile en uzun nüks gelişim zamanına sahip grup olarak öne çıkmaktadır. Bu durum losartanın fibrozis üzerinde

yavaşlatıcı bir etkisi olduğunu gösterebilir. Daha uzun takip süreli araştırmalar ile bu etki daha net izlenebilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmamız tek merkezli bir tasarıma sahiptir ve örneklemin heterojenliği dikkate alındığında sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Diğer merkezlerden hasta dahil edilmediği için sonuçlarımız sadece kendi klinik grubumuzu temsil etmektedir. Ayrıca, örneklem büyüklüğü sınırlıdır ve bu, istatistiksel analizlerin hassasiyetini etkileyebilir. Küçük bir örneklemlle çalışıldığı için nadir olayların ve alt grup analizlerinin anlaşılması zordur.

Buna ek olarak, verilerin kesitsel olarak toplandığı ve 2 yıllık bir takip sürecini içerdıği göz önüne alındığında, uzun vadeli sonuçları değerlendirmekte sınırlamalar bulunmaktadır. Daha uzun bir takip süresi belki de sonuçların daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır.

Son olarak, bu alışma İÜ sonrası nüks için prediktif faktörlerin saptanabilmesi amacı ile yapılmıştır. Ön görülen prediktif faktörler literatür analizleri sonrası seçilmiş olup çalışmamızda bulunmayan olası diğer faktörlerin etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, ÜD hastalarında İÜ operasyonu sonrası nüksü öngörmek amacıyla çeşitli prediktif faktörleri ve nüksü önlemeye yönelik tedavi modalitelerinin etkinliğini değerlendirmiştir. Demografik veriler arasında boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), ve yaş gibi faktörlerin nüksü öngörmekte etkili faktörler olmadığı gözlemlenmiştir. Alkol ve sigara alışkanlıkları da benzer şekilde anlamsızdır. Ek hastalıklar, hastalığa göre ve CCI skoruna göre nüksü öngörmekte anlamlı bir etki göstermemiştir. Daha önceki operasyon sayısı, üroflowmetri pQmax değeri, darlık kalibrasyonu ve uzunluğu nüksü öngörmekte anlamlı belirleyiciler olarak tespit edilmiştir. Darlık nüksünü ön görmede PLO ve RDW değerleri ilk kez bizim çalışmamızda ele alınmıştır. Çalışmamız RDW'yi nüksü öngörmekte anlamlı bir faktör olarak saptayan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Post-operatif tedavi modalitelerinin nüksü önleme etkisi genel olarak anlamsız bulunmuştur. Ancak, losartan kullanımının nüksüz sağ kalım üzerinde pozitif bir etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmanın sınırlamaları göz önüne alındığında, daha geniş örneklemelerle ve uzun vadeli takiplerle yapılan ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçlar, ÜD hastalarının takibinde kullanılabilecek potansiyel prediktif faktörleri belirlemek ve hastalık yönetiminde nüksü geciktirebilecek tedavi metodları açısından önemli bir temel sağlamıştır. Gelecekteki araştırmacılara bu alandaki çalışmalarına rehberlik edebilir.

ÖZET

Üretra Darlığı Tedavi Yönetiminin Başarısında Prediktif Faktörlerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Üretra darlığı, üretra epitelinde meydana gelen hasar sonucu iyileşme esnasında fibrozise bağlı darlığın ortaya çıktığı bir hastalıktır. Tedavisinde en sık tercih edilen yöntem olan endoskopik internal üretratosi cerrahisi sonrası, hastanın geçirdiği operasyon sayısına, darlık segmentinin uzunluğuna, yerleşimine ve adedine bağlı olarak %20 ila %80 arasında nüks gözlemlenebilmektedir. Çalışmamızın amacı nüks eden üretra darlığı vakalarında, hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve darlık karakteristiklerinin hastalığın prognozunu tahmin etmede etkili olup olmadığını değerlendirmek ve ayrıca operasyon sonrası uygulanan takip ve tedavi yöntemlerinin nüks üzerindeki etkisini incelemektir.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Kasım 2021-Kasım 2023 tarihleri arasında üretra darlığı ön tanısı ile birden daha fazla sayıda internal üretratosi operasyonu geçiren 154 hastanın; demografik verileri, boy ve kilo bilgileri, vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalıkları, alışkanlıkları (sigara, alkol), klinik ve laboratuvar verileri, takip süreleri ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Takipleri sırasında nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların, daha önce yapılan çalışmalar ve üretra darlığı oluşum patofizyolojisi baz alınarak, yaş, VKİ, alışkanlıklar, ek hastalıkları ve daha önceki başarısız operasyon sayıları karşılaştırıldı. Ayrıca darlık sayısı, uzunluğu, lokalizasyonu, kalibrasyonu ve etyolojisi verileri karşılaştırıldı. Nüks oluşumunun önüne geçmek için kliniğimizce uygulanan post-operatif tedavi metodları karşılaştırıldı. Bu metodlar medikal tedavi, aralıklı soft dilatasyon uygulaması ve sadece takip olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamızda üretra darlığı nedeni ile çoklu sayıda internal üretratosi operasyonu geçiren hasta popülasyonumuzda nüks oranı %45 idi. Nüks gelişen ve gelişmeyen olgular arasında yaptığımız karşılaştırmalar sonucunda; daha önceki operasyon sayısı, üroflowmetri pQmax değeri, darlık kalibrasyonu ve uzunluğu nüksü öngörmekte anlamlı belirleyiciler olarak tespit edildi. Ayrıca laboratuvar parametrelerinden RDW nüksü öngörmekte anlamlı bir faktör olarak saptandı. Post-operatif tedavi modalitelerinin kıyaslanması sonucu; nüksü önleme etkisi açısından anlamlı bir sonuç izlenmedi. Ancak losartan medikal tedavisi alan grupta nüks gelişim zamanı daha uzun izlendi.

Sonuçlarımız, üretra darlığı nüksünde etkili faktörleri ve nüksü geciktiren tedavi yöntemlerini anlamak adına önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu bulgular, gelecekte yapılacak çalışmalar için bir temel oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Üretra darlığı, İnternal Üretratosi, Nüks, Prediktif Faktörler

SUMMARY

Evaluation and Analysis of Predictive Factors in the Management of Urethral Stricture Treatment Success

Urethral stricture is a condition where narrowing occurs due to fibrosis during the healing process following damage to the urethral epithelium. Despite the frequent use of endoscopic internal urethrotomy surgery, the recurrence rate can vary between 20% and 80%, depending on the number of operations, length, location, and number of strictures. The aim of our study is to assess whether demographic data, laboratory results, and stricture characteristics in recurrent urethral stricture cases are effective in predicting the prognosis of the disease. Additionally, we aim to examine the impact of postoperative follow-up and treatment methods on recurrence.

Demographic data, height and weight information, body mass index (BMI), comorbidities, habits (smoking, alcohol), clinical and laboratory data, follow-up periods, and treatments received were recorded for 154 patients who underwent multiple internal urethrotomy operations with a preliminary diagnosis of urethral stricture at Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Hospital between November 2021 and November 2023. During their follow-ups, patients who experienced recurrence and those who did not were compared based on previous studies and the pathophysiology of urethral stricture formation, considering age, BMI, habits, comorbidities, and the number of previous unsuccessful operations. Additionally, data on stricture number, length, localization, calibration, and etiology were compared. Postoperative treatment methods applied by our clinic to prevent recurrence were also compared. These methods were classified as medical treatment, intermittent soft-dilation, and follow-up only.

In our study, the recurrence rate in our population of patients who underwent multiple internal urethrotomy operations due to urethral stricture was 45%. Through comparisons between cases with and without recurrence, we found that the number of previous operations, uroflowmetry pQmax value, stricture calibration, and length were significant predictors of recurrence. Additionally, the RDW from laboratory parameters was identified as a significant factor in predicting recurrence. Comparisons of postoperative treatment modalities did not yield significant results in terms of preventing recurrence. However, the group receiving losartan medical treatment showed a longer time to recurrence.

Our results provide important information for understanding effective factors in urethral stricture recurrence and treatment methods delaying recurrence. These findings may serve as a foundation for future studies.

Keywords: Urethral stricture, Internal Urethrotomy, Recurrence, Predictive Factors

KAYNAKLAR

1. Grimes, M.D., et al., *Histopathology of Anterior Urethral Strictures: Toward a Better Understanding of Stricture Pathophysiology*. J Urol, 2019. **202**(4): p. 748-756.
2. Mundy, A.R. and D.E. Andrich, *Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management*. BJU Int, 2011. **108**(3): p. 310-27.
3. Verla, W., et al., *A Comprehensive Review Emphasizing Anatomy, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Male Urethral Stricture Disease*. Biomed Res Int, 2019. **2019**: p. 9046430.
4. Wessells, H., et al., *Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline*. J Urol, 2017. **197**(1): p. 182-190.
5. Tritschler, S., et al., *Urethral stricture: etiology, investigation and treatments*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(13): p. 220-6.
6. Wong, S.S., et al., *Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. Cd006934.
7. Zaid, U.B., G. Lavien, and A.C. Peterson, *Management of the Recurrent Male Urethral Stricture*. Curr Urol Rep, 2016. **17**(4): p. 33.
8. Morey, A.F. and J.W. McAninch, *When and how to use buccal mucosal grafts in adult bulbar urethroplasty*. Urology, 1996. **48**(2): p. 194-8.
9. Barbagli, G., et al., *Morbidity of oral mucosa graft harvesting from a single cheek*. Eur Urol, 2010. **58**(1): p. 33-41.
10. *Book Review: Essentials of Human Embryology*. Scottish Medical Journal, 1961. **6**(3): p. 136-136.
11. Marshall, F.F., *Embryology of the lower genitourinary tract*. Urol Clin North Am, 1978. **5**(1): p. 3-15.
12. Vaughan, E.D., Jr. and G.W. Middleton, *Pertinent genitourinary embryology: review for practicing urologist*. Urology, 1975. **6**(2): p. 139-49.
13. Siiteri, P.K. and J.D. Wilson, *Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo*. J Clin Endocrinol Metab, 1974. **38**(1): p. 113-25.
14. Glenister, T.W., *The origin and fate of the urethral plate in man*. J Anat, 1954. **88**(3): p. 413-25.
15. Stoddard, N. and S.W. Leslie, *Histology, Male Urethra*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
16. Lowe, J.S. and P.G. Anderson, *Chapter 15 - Urinary System*, in *Stevens & Lowe's Human Histology (Fourth Edition) (Fourth Edition)*, J.S. Lowe and P.G. Anderson, Editors. 2015, Mosby: Philadelphia. p. 286-318.
17. Lowe, J.S. and P.G. Anderson, *Chapter 16 - Male Reproductive System*, in *Stevens & Lowe's Human Histology (Fourth Edition) (Fourth Edition)*, J.S. Lowe and P.G. Anderson, Editors. 2015, Mosby: Philadelphia. p. 319-336.
18. Tanagho, E.A. and T.F. Lue, *Anatomy of the Genitourinary Tract*, in *Smith & Tanagho's General Urology, 19e*, J.W. McAninch and T.F. Lue, Editors. 2020, McGraw Hill: New York, NY.
19. Partin, A.W., et al., *Campbell walsh wein urology: 3-volume set*. 2020: Elsevier Health Sciences.
20. Aaron, L., O.E. Franco, and S.W. Hayward, *Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia*. Urol Clin North Am, 2016. **43**(3): p. 279-88.
21. Sam, P., et al., *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Sphincter Urethrae*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

22. Rosenstein, D.I. and N.F. Alsikafi, *Diagnosis and classification of urethral injuries*. Urol Clin North Am, 2006. **33**(1): p. 73-85, vi-vii.
 23. Bordoni, B., K. Sugumar, and S.W. Leslie, *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pelvic Floor*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
24. Heitz, M., T. Pottek, and F. Schreiter, *[Anatomy and blood supply of the penis and urethra]*. Urologe A, 1998. **37**(1): p. 2-7.
 25. Martins, F., P. Oliveira, and M. Natalia Martins, *Historical Perspective and Innovations in Penile Urethroplasty*. 2019.
 26. Thind, P., *The significance of smooth and striated muscles in the sphincter function of the urethra in healthy women*. Neurourol Urodyn, 1995. **14**(6): p. 585-618.
 27. Latini, J.M., et al., *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): p. S1-7.
 28. Abdeen, B.M. and A.M. Badreldin, *Urethral Strictures*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
 29. Santucci, R.A., et al., *Office dilation of the female urethra: a quality of care problem in the field of urology*. J Urol, 2008. **180**(5): p. 2068-75.
 30. Santucci, R.A., G.F. Joyce, and M. Wise, *Male urethral stricture disease*. J Urol, 2007. **177**(5): p. 1667-74.
 31. Anger, J.T., et al., *The morbidity of urethral stricture disease among male medicare beneficiaries*. BMC Urol, 2010. **10**: p. 3.
 32. Mundy, A.R. and D.E. Andrich, *Urethral strictures*. BJU Int, 2011. **107**(1): p. 6-26.
 33. Jordan, G. and K. McCammon, *Surgery of the Penis and Urethra*. 2012. p. 956-1000.e5.
 34. Amit, A., et al., *Penile fracture and associated urethral injury: Experience at a tertiary care hospital*. Can Urol Assoc J, 2013. **7**(3-4): p. E168-70.
 35. Lumen, N., et al., *Etiology of Urethral Stricture Disease in the 21st Century*. The Journal of Urology, 2009. **182**(3): p. 983-987.
 36. Barratt, R.C., et al., *Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes*. Transl Androl Urol, 2018. **7**(Suppl 1): p. S29-s62.
 37. Cornu, J.N., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update*. Eur Urol, 2015. **67**(6): p. 1066-1096.
 38. McConnell, J.D., M.J. Barry, and R.C. Bruskewitz, *Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment*. Agency for Health Care Policy and Research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin, 1994(8): p. 1-17.
 39. Jørgensen, P.E., N. Weis, and E. Bruun, *Etiology of urethral stricture following transurethral prostatectomy. A retrospective study*. Scand J Urol Nephrol, 1986. **20**(4): p. 253-5.
 40. Chen, M.L., A.F. Correa, and R.A. Santucci, *Urethral Strictures and Stenoses Caused by Prostate Therapy*. Rev Urol, 2016. **18**(2): p. 90-102.
 41. Fenton, A.S., et al., *Anterior urethral strictures: etiology and characteristics*. Urology, 2005. **65**(6): p. 1055-8.
 42. Elliott, S.P., et al., *Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE*. J Urol, 2007. **178**(2): p. 529-34; discussion 534.

43. Shekar, P.A., et al., *When ablation goes wrong*- urethral strictures after ablation of posterior urethral valves-characteristics, management and outcomes. *Journal of Pediatric Urology*, 2020. **16**(6): p. 843.e1-843.e9.
44. Vetterlein, M.W., et al., *Anterior Urethral Strictures in Children: Disease Etiology and Comparative Effectiveness of Endoscopic Treatment vs. Open Surgical Reconstruction*. *Frontiers in Pediatrics*, 2019. **7**.
45. Acimi, S., et al., *Prevalence and causes of meatal stenosis in circumcised boys*. *Journal of Pediatric Urology*, 2022. **18**(1): p. 89.e1-89.e6.
46. Belsante, M.J., J.P. Selph, and A.C. Peterson, *The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosus*. *Transl Androl Urol*, 2015. **4**(1): p. 22-8.
47. Mangera, A., N. Osman, and C. Chapple, *Recent advances in understanding urethral lichen sclerosus*. *F1000Res*, 2016. **5**.
48. Schreiter, F. and G.H. Jordan, *Urethral reconstructive surgery*. 2006, Springer Heidelberg: Heidelberg.
49. Fall, B., et al., *Etiology and current clinical characteristics of male urethral stricture disease: experience from a public teaching hospital in Senegal*. *Int Urol Nephrol*, 2011. **43**(4): p. 969-74.
50. McMillan, A., et al., *Urethral stricture and urethritis in men in Scotland*. *Genitourinary Medicine*, 1994. **70**(6): p. 403-405.
51. Mizuno, S., et al., *Urethral Tuberculosis: A Forgotten Cause of Urethral Stricture*. *Urology*, 2021. **154**: p. e7-e8.
52. Neal, P.M., *Schistosomiasis--an unusual cause of ureteral obstruction: a case history and perspective*. *Clin Med Res*, 2004. **2**(4): p. 216-27.
53. Conti, P., et al., *Critical role of inflammatory mast cell in fibrosis: Potential therapeutic effect of IL-37*. *Cell Prolif*, 2018. **51**(5): p. e12475.
54. Ninan, N., S. Thomas, and Y. Grohens, *Wound healing in urology*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015. **82-83**: p. 93-105.
55. Mercer, P.F. and R.C. Chambers, *Coagulation and coagulation signalling in fibrosis*. *Biochim Biophys Acta*, 2013. **1832**(7): p. 1018-27.
56. Dees, C., D. Chakraborty, and J.H.W. Distler, *Cellular and molecular mechanisms in fibrosis*. *Exp Dermatol*, 2021. **30**(1): p. 121-131.
57. Wells, R.G., *Tissue mechanics and fibrosis*. *Biochim Biophys Acta*, 2013. **1832**(7): p. 884-90.
58. Sahinkanat, T., et al., *Botulinum Toxin-A to Improve Urethral Wound Healing: An Experimental Study in a Rat Model*. *Urology*, 2009. **73**(2): p. 405-409.
59. Hofer, M.D., et al., *Analysis of Primary Urethral Wound Healing in the Rat*. *Urology*, 2014. **84**(1): p. 246.e1-246.e7.
60. Rourke, K. and J. Hickie, *The Clinical Spectrum of the Presenting Signs and Symptoms of Anterior Urethral Stricture: Detailed Analysis of a Single Institutional Cohort*. *Urology*, 2012. **79**(5): p. 1163-1167.
61. Nuss, G.R., et al., *Presenting Symptoms of Anterior Urethral Stricture Disease: A Disease Specific, Patient Reported Questionnaire to Measure Outcomes*. *The Journal of Urology*, 2012. **187**(2): p. 559-562.
62. Cotter, K.J., et al., *Prevalence of Post-Micturition Incontinence before and after Anterior Urethroplasty*. *The Journal of Urology*, 2018. **200**(4): p. 843-847.
63. Bertrand, L.A., et al., *Lower Urinary Tract Pain and Anterior Urethral Stricture Disease: Prevalence and Effects of Urethral Reconstruction*. *The Journal of Urology*, 2015. **193**(1): p. 184-189.

64. Mondal, S., et al., *Erectile dysfunction in anterior urethral strictures after urethroplasty with reference to vascular parameters*. Medical Journal Armed Forces India, 2016. **72**(4): p. 344-349.
65. Campos-Juanatey, F., et al., *European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease (Part 2): Diagnosis, Perioperative Management, and Follow-up in Males*. Eur Urol, 2021. **80**(2): p. 201-212.
66. Potts, B.A., M.J. Belsante, and A.C. Peterson, *Intraurethral Steroids are a Safe and Effective Treatment for Stricture Disease in Patients with Biopsy Proven Lichen Sclerosus*. The Journal of Urology, 2016. **195**(6): p. 1790-1796.
67. Anderson, K.M., T.T. Higuchi, and B.J. Flynn, *Management of the devastated posterior urethra and bladder neck: refractory incontinence and stenosis*. Transl Androl Urol, 2015. **4**(1): p. 60-5.
68. Lambert, E., et al., *Validated uroflowmetry-based predictive model for the primary diagnosis of urethral stricture disease in men*. International Journal of Urology, 2018. **25**(9): p. 792-798.
69. Bishara, S., et al., *Can urodynamics distinguish between urethral strictures and Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)?* Journal of Clinical Urology, 2015. **8**(4): p. 274-278.
70. Mahmud, S.M., et al., *Is ascending urethrogram mandatory for all urethral strictures?* J Pak Med Assoc, 2008. **58**(8): p. 429-31.
71. Kalabhavi, S., et al., *Role of Sonourethrogram in Evaluation of Anterior Urethral Stricture and its Correlation with Retrograde Urethrogram and Intraoperative Findings-A Prospective Study*. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH, 2018. **12**.
72. Goel, A., A. Gupta, and D. Dalela, *Antegrade urethrogram: A technique to visualize the proximal bulbous urethral segment in anterior urethral stricture*. Indian Journal of Urology, 2009. **25**(3): p. 415-416.
73. Kathpalia, R., et al., *Effect of Phallic Stretch on Length of Bulbous Urethral Stricture during Retrograde Urethrography*. Urologia Internationalis, 2013. **93**(1): p. 63-66.
74. Buckley, J.C., A.K. Wu, and J.W. McAninch, *Impact of urethral ultrasonography on decision-making in anterior urethroplasty*. BJU Int, 2012. **109**(3): p. 438-42.
75. Berná-Mestre, J.d.D., et al., *Optimisation of sonourethrography: the clamp method*. European Radiology, 2018. **28**(5): p. 1961-1968.
76. Erickson, B.A., et al., *Multi-institutional 1-year bulbar urethroplasty outcomes using a standardized prospective cystoscopic follow-up protocol*. Urology, 2014. **84**(1): p. 213-6.
77. Shahrou, W., et al., *The Benefits of Using a Small Caliber Ureteroscope in Evaluation and Management of Urethral Stricture*. Adv Urol, 2018. **2018**: p. 9137892.
78. Bryk, D.J., et al., *Outpatient Ultrasound Urethrogram for Assessment of Anterior Urethral Stricture: Early Experience*. Urology, 2016. **93**: p. 203-207.
79. Ravikumar, B.R., et al., *A comparative study of ascending urethrogram and sono-urethrogram in the evaluation of stricture urethra*. Int Braz J Urol, 2015. **41**(2): p. 388-92.
80. Murugesan, V. and P. Balasubramanian, *Role of Magnetic Resonance Urethrography in Evaluation of Male Urethral Stricture Against Conventional Retrograde Urethrography*. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2018. **12**: p. TC07-TC11.
81. El-Ghar, M.A., et al., *MR urethrogram versus combined retrograde urethrogram and sonourethrography in diagnosis of urethral stricture*. Eur J Radiol, 2010. **74**(3): p. e193-8.
82. Purohit, R.S., et al., *Natural History of Low-stage Urethral Strictures*. Urology, 2017. **108**: p. 180-183.
83. Fuchs, J.S., et al., *Role of Chronic Suprapubic Tube in the Management of Radiation Induced Urethral Strictures*. Urology Practice, 2017. **4**(6): p. 479-485.

84. Bullock, T.L. and S.B. Brandes, *Adult anterior urethral strictures: a national practice patterns survey of board certified urologists in the United States*. J Urol, 2007. **177**(2): p. 685-90.
85. Albers, P., et al., *Long-term results of internal urethrotomy*. J Urol, 1996. **156**(5): p. 1611-4.
86. Sachse, H., [*Treatment of urethral stricture: transurethral slit in view using sharp section*]. Fortschr Med, 1974. **92**(1): p. 12-5.
87. Djulepa, J. and J. Potempa, *Urethrotomy technique in urethral strictures: 6-year results*. J Urol, 1983. **129**(5): p. 955-7.
88. Steenkamp, J.W., C.F. Heyns, and M.L.S. de Kock, *Internal Urethrotomy Versus Dilation as Treatment for Male Urethral Strictures: A Prospective, Randomized Comparison*. The Journal of Urology, 1997. **157**(1): p. 98-101.
89. Akkoc, A., et al., *Use and outcomes of amplatz renal dilator for treatment of urethral strictures*. International braz j urol, 2016. **42**: p. 356-364.
90. Graversen, P.H., P. Rosenkilde, and H. Colstrup, *Erectile dysfunction following direct vision internal urethrotomy*. Scandinavian journal of urology and nephrology, 1991. **25**(3): p. 175-178.
91. Jin, T., et al., *Safety and efficacy of laser and cold knife urethrotomy for urethral stricture*. Chinese medical journal, 2010. **123**(12): p. 1589-1595.
92. Barbagli, G., et al., *Focus on internal urethrotomy as primary treatment for untreated bulbar urethral strictures: results from a multivariable analysis*. European Urology Focus, 2020. **6**(1): p. 164-169.
93. Treiyer, A., et al., *Treatment of urethral meatus stenosis due to Balanitis xerotic obliterans: Long-term results using the meatoplasty of Malone*. Actas Urológicas Españolas (English Edition), 2011. **35**(8): p. 494-498.
94. Meeks, J.J., et al., *Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures*. BJU international, 2012. **109**(4): p. 616-619.
95. Shakir, N.A., et al., *Excision and primary anastomosis reconstruction for traumatic strictures of the pendulous urethra*. Urology, 2019. **125**: p. 234-238.
96. Mori, R.L. and K.W. Angermeier, *Staged urethroplasty in the management of complex anterior urethral stricture disease*. Translational Andrology and Urology, 2015. **4**(1): p. 29.
97. Kulkarni, S., et al., *Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients*. European urology, 2009. **55**(4): p. 945-956.
98. Barbagli, G., et al., *Correlation between primary hypospadias repair and subsequent urethral strictures in a series of 408 adult patients*. European Urology Focus, 2017. **3**(2-3): p. 287-292.
99. Mangera, A., J.M. Patterson, and C.R. Chapple, *A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures*. European urology, 2011. **59**(5): p. 797-814.
100. Beysens, M., et al., *Anastomotic repair versus free graft urethroplasty for bulbar strictures: a focus on the impact on sexual function*. Advances in Urology, 2015. **2015**.
101. Kozinn, S.I., et al., *Management of Complex Anterior Urethral Strictures With Multistage Buccal Mucosa Graft Reconstruction*. Urology, 2013. **82**(3): p. 718-723.
102. Ayyildiz, A., et al., *Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture*. Int J Urol, 2004. **11**(12): p. 1122-6.
103. Hu, W.F., et al., *An experimental model of urethral stricture in rabbits using holmium laser under urethroscopic direct visualization*. Urol Int, 2014. **93**(1): p. 108-12.
104. Virasoro, R., et al., *A drug-coated balloon treatment for urethral stricture disease: Interim results from the ROBUST I study*. Can Urol Assoc J, 2020. **14**(6): p. 187-191.

105. Pranata, F.H., et al., *The efficacy and safety of mitomycin C intra urethral injection to prevent recurrent urethral stricture: A systematic review and meta-analysis*. Ann Med Surg (Lond), 2022. **77**: p. 103576.
106. Zhang, T., et al., *The Effects and Mechanisms of the Rapamycin-eluting Stent in Urethral Stricture Prevention in Rabbits*. Balkan Med J, 2022. **39**(2): p. 107-114.
107. Mazdak, H., et al., *Internal urethrotomy and intraurethral submucosal injection of triamcinolone in short bulbar urethral strictures*. Int Urol Nephrol, 2010. **42**(3): p. 565-8.
108. Kurt, O., et al., *Effect of Tadalafil on Prevention of Urethral Stricture After Urethral Injury: An Experimental Study*. Urology, 2016. **91**: p. 243.e1-6.
109. El-Shazly, M., et al., *The Effectiveness of Tamoxifen in the Prevention of Recurrent Urethral Strictures Following Internal Urethrotomy*. Urol Int, 2018. **101**(4): p. 472-477.
110. Shirazi, M., et al., *Effect of intraurethral captopril gel on the recurrence of urethral stricture after direct vision internal urethrotomy: Phase II clinical trial*. Int J Urol, 2007. **14**(3): p. 203-8.
111. Fu, D., et al., *Docetaxel inhibits urethral stricture formation, an initial study in rabbit model*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e112097.
112. Yıldırım, M.E., et al., *The effectiveness of local steroid injection after internal urethrotomy to avoid recurrence*. Arch Ital Urol Androl, 2016. **87**(4): p. 295-8.
113. Kim, H., et al., *Anti-Fibrotic Effect of Losartan, an Angiotensin II Receptor Blocker, Is Mediated through Inhibition of ER Stress via Up-Regulation of SIRT1, Followed by Induction of HO-1 and Thioredoxin*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(2).
114. Moore, A.L., et al., *Doxycycline Reduces Scar Thickness and Improves Collagen Architecture*. Ann Surg, 2020. **272**(1): p. 183-193.
115. Austin, E., E. Koo, and J. Jagdeo, *The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review*. Dermatol Surg, 2018. **44**(2): p. 149-157.
116. Khera, M., T. Boone, and C. Smith, *Botulinum toxin type A: A novel approach to the treatment of recurrent urethral strictures*. The Journal of urology, 2004. **172**: p. 574-5.
117. Baltık, M., -, *Sıçan deneysel üretral travma modelinde losartan, rapamisin, doksisisiklin ve botulinum toksin A'nın etkileri = Investigation of the effects of losartan, rapamycin, doxycycline and botulinum toxin A according to experimental urethral trauma model in rats with urethral injury*. 2022, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi: Isparta.
118. Sinanoglu, O., F.O. Kurtulus, and F.S. Akgün, *Long-term Effect of Colchicine Treatment in Preventing Urethral Stricture Recurrence After Internal Urethrotomy*. Urol J, 2018. **15**(4): p. 204-208.
119. Yürük, E., et al., *Catheter dwell time and diameter affect the recurrence rates after internal urethrotomy*. Turk J Urol, 2016. **42**(3): p. 184-9.
120. Diamond, D.A., et al., *What is the optimal surgical strategy for bulbous urethral stricture in boys?* J Urol, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1755-8.
121. Santucci, R. and L. Eisenberg, *Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported*. J Urol, 2010. **183**(5): p. 1859-62.
122. Pansadoro, V. and P. Emiliozzi, *Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup*. J Urol, 1996. **156**(1): p. 73-5.
123. Kluth, L.A., et al., *Direct Vision Internal Urethrotomy for Short Anterior Urethral Strictures and Beyond: Success Rates, Predictors of Treatment Failure, and Recurrence Management*. Urology, 2017. **106**: p. 210-215.
124. Barbagli, G., et al., *Focus on Internal Urethrotomy as Primary Treatment for Untreated Bulbar Urethral Strictures: Results from a Multivariable Analysis*. Eur Urol Focus, 2020. **6**(1): p. 164-169.

125. Al Taweel, W. and R. Seyam, *Visual Internal Urethrotomy for Adult Male Urethral Stricture Has Poor Long-Term Results*. *Adv Urol*, 2015. **2015**: p. 656459.
126. Pal, D.K., S. Kumar, and B. Ghosh, *Direct visual internal urethrotomy: Is it a durable treatment option?* *Urol Ann*, 2017. **9**(1): p. 18-22.
127. Launonen, E., et al., *Role of visual internal urethrotomy in pediatric urethral strictures*. *J Pediatr Urol*, 2014. **10**(3): p. 545-9.
128. Redón-Gálvez, L., et al., *Predictors of urethral stricture recurrence after endoscopic urethrotomy*. *Actas Urol Esp*, 2016. **40**(8): p. 529-33.
129. Harraz, A.M., et al., *Is there a way to predict failure after direct vision internal urethrotomy for single and short bulbar urethral strictures?* *Arab J Urol*, 2015. **13**(4): p. 277-81.
130. Heyns, C.F., et al., *Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful?* *J Urol*, 1998. **160**(2): p. 356-8.
131. Hafez, A.T., et al., *Long-term outcome of visual internal urethrotomy for the management of pediatric urethral strictures*. *J Urol*, 2005. **173**(2): p. 595-7.
132. Anger, J.T., et al., *Trends in Stricture Management Among Male Medicare Beneficiaries: Underuse of Urethroplasty?* *Urology*, 2011. **77**(2): p. 481-485.
133. Pierpont, Y.N., et al., *Obesity and surgical wound healing: a current review*. *ISRN Obes*, 2014. **2014**: p. 638936.
134. Khalil, H., et al., *Elements affecting wound healing time: An evidence based analysis*. *Wound Repair and Regeneration*, 2015. **23**(4): p. 550-556.
135. Chapman, D., A. Kinnaird, and K. Rourke, *Independent Predictors of Stricture Recurrence Following Urethroplasty for Isolated Bulbar Urethral Strictures*. *J Urol*, 2017. **198**(5): p. 1107-1112.
136. Aydemir, H., et al., *The effect of recurrent direct vision internal urethrotomy for short anterior urethral strictures on the disease course and the predictors of treatment failure*. *Can Urol Assoc J*, 2019. **13**(11): p. E366-e370.
137. Aktas, G., et al., *Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis*. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2017. **63**.
138. Cho, H., et al., *Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment*. *Cancer Immunol Immunother*, 2009. **58**(1): p. 15-23.
139. Zattoni, F., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy*. *Cent European J Urol*, 2023. **76**(2): p. 90-103.
140. Qian, H., et al., *Red cell distribution width in coronary heart disease: prediction of restenosis and its relationship with inflammatory markers and lipids*. *Postgrad Med J*, 2018. **94**(1115): p. 489-494.
141. Gül, M., et al., *The predictive value of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratio in determining urethral stricture after transurethral resection of prostate*. *Turk J Urol*, 2017. **43**(3): p. 325-329.
142. Topaktaş, R., et al., *Hematologic parameters and neutrophil / lymphocyte ratio in the prediction of urethroplasty success*. *Int Braz J Urol*, 2019. **45**(2): p. 369-375.
143. Urkmez, A., et al., *Is neutrophil to lymphocyte ratio a predictive factor for recurrence of urethral stricture?* *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2019. **65**.
144. Ohe, Y., et al., *Peripheral Blood Platelet-Lymphocyte Ratio Is Good Predictor of Chemosensitivity and Prognosis in Gastric Cancer Patients*. *Cancer Manag Res*, 2020. **12**: p. 1303-1311.

145. Templeton, A.J., et al., *Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. **23**(7): p. 1204-12.
146. Feng, G.-H., et al., *Red blood cell distribution width and ischaemic stroke*. *Stroke and vascular neurology*, 2017. **2**(3).
147. Kenangil, G., et al., *Red cell distribution width levels in Parkinson's disease patients*. *Acta Neurologica Belgica*, 2020. **120**: p. 1147-1150.
148. Hammons, L., et al., *A narrative review of red blood cell distribution width as a marker for pulmonary embolism*. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2019. **48**: p. 638-647.
149. Jia, L., et al., *Red blood cell distribution width predicts long-term mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a retrospective database study*. *Scientific reports*, 2020. **10**(1): p. 4563.
150. Hu, Z.-D., G. Lippi, and M. Montagnana, *Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in sepsis: a narrative review*. *Clinical biochemistry*, 2020. **77**: p. 1-6.
151. Hu, G., et al., *Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality for an acute exacerbation of COPD*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2019. **23**(7): p. 817-823.
152. Hu, L., et al., *Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis*. *Oncotarget*, 2017. **8**(9): p. 16027-16035.
153. Lippi, G., et al., *Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2009. **133**(4): p. 628-632.
154. Patel, K.V., et al., *Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults*. *Archives of internal medicine*, 2009. **169**(5): p. 515-523.
155. Liaw, A., L. Rickborn, and C. McClung, *Incidence of Urethral Stricture in Patients with Adult Acquired Buried Penis*. *Adv Urol*, 2017. **2017**: p. 7056173.
156. Rapp, D.E., et al., *Effect of body mass index on recurrence following urethroplasty*. *Transl Androl Urol*, 2018. **7**(4): p. 673-677.
157. Ma, Y.C., et al., *Smoking is an independent risk factor for stricture recurrence after the urethroplasty: a systematic review and meta-analysis*. *Int Braz J Urol*, 2023. **49**(1): p. 8-23.
158. Sørensen, L.T., *Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Surg*, 2012. **147**(4): p. 373-83.
159. Guo, S. and L.A. Dipietro, *Factors affecting wound healing*. *J Dent Res*, 2010. **89**(3): p. 219-29.
160. Barr, T., et al., *Opposing effects of alcohol on the immune system*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016. **65**: p. 242-51.
161. Asfuroglu, A., et al., *Male Urethral Stricture in Patients with Metabolic Syndrome*. *Urol Res Pract*, 2023. **49**(2): p. 131-137.
162. Shrivastava, N., et al., *Analysis of urethral stricture score and patient-related factors as predictors of outcomes following oral mucosal graft urethroplasty*. *Asian Journal of Urology*, 2023.
163. Holm-Nielsen, A., A. Schultz, and V. Møller-Pedersen, *Direct vision internal urethrotomy. A critical review of 365 operations*. *Br J Urol*, 1984. **56**(3): p. 308-12.
164. Tammela, T. and M. Kontturi, *Recurrence of urethral stricture and late results aer optical urethrotomy: Comparison of strictures caused by toxic latex catheters and other causes*. *Scand J Urol Nephrol*, 1992. **26**(4): p. 327-331.
165. Sandozi, S. and S. Ghazali, *Sachse Optical Urethrotomy, A Modified Technique: 6 Years of Experience*. *The Journal of Urology*, 1988. **140**(5, Part 1): p. 968-969.

166. Zehri, A.A., M.H. Ather, and Q. Afshan, *Predictors of recurrence of urethral stricture disease following optical urethrotomy*. Int J Surg, 2009. **7**(4): p. 361-4.
167. Mandhani, A., et al., *Can outcome of internal urethrotomy for short segment bulbar urethral stricture be predicted?* J Urol, 2005. **173**(5): p. 1595-7.
168. Yahşi S, C.C., Öztürk O, Ceviz K. İdiopatik Üretra Darlığında Nüksü Öngörmede İnflamatuvar Belirteçlerin Klinik Önemi. Firat Med J 2023; 28(1): 51-55.
169. Castiglione, F., et al., *Adipose-derived Stem Cells Counteract Urethral Stricture Formation in Rats*. Eur Urol, 2016. **70**(6): p. 1032-1041.
170. Lawrence, W. and R. MacDonagh, *Treatment of urethral stricture disease by internal urethrotomy followed by intermittent 'low-friction' self-catheterization: preliminary communication*. Journal of the Royal Society of Medicine, 1988. **81**(3): p. 136-139.
171. Jackson, M.J., et al., *Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(12): p. Cd010258.
172. Jhanwar, A., et al., *Assessment of quality of life in patients of urethral stricture on clean intermittent catheterization following direct vision internal urethrotomy*. Urol Ann, 2018. **10**(4): p. 395-399.
173. Regmi, S., et al., *Efficacy of Use of Triamcinolone Ointment for Clean Intermittent Self Catheterization following Internal Urethrotomy*. JNMA J Nepal Med Assoc, 2018. **56**(212): p. 745-748.
174. Ergün, O., et al., *A prospective, randomized trial to evaluate the efficacy of clean intermittent catheterization versus triamcinolone ointment and contractubex ointment of catheter following internal urethrotomy: long-term results*. Int Urol Nephrol, 2015. **47**(6): p. 909-13.
175. Zhang, K., et al., *Efficacy and safety of local steroids for urethra strictures: a systematic review and meta-analysis*. J Endourol, 2014. **28**(8): p. 962-8.
176. Soliman, C., et al., *Effect of local steroids on urethral strictures: A systematic review and meta-analysis*. Investig Clin Urol, 2022. **63**(3): p. 273-284.
177. Moradi, M., et al., *Safety and efficacy of Intraurethral Mitomycin C Hydrogel for prevention of post-traumatic anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy*. J Inj Violence Res, 2016. **8**(2): p. 75-9.
178. Farrell, M.R., C.W. Lawrenz, and L.A. Levine, *Internal Urethrotomy With Intralesional Mitomycin C: An Effective Option for Endoscopic Management of Recurrent Bulbar and Bulbomembranous Urethral Strictures*. Urology, 2017. **110**: p. 223-227.
179. Redshaw, J.D., et al., *Intralesional injection of mitomycin C at transurethral incision of bladder neck contracture may offer limited benefit: TURNS Study Group*. J Urol, 2015. **193**(2): p. 587-92.
180. Kurniawan, W., M. Soesatyo, and T. Aryandono, *The effects of docetaxel and/or captopril in expression of TGF- β 1, MMP-1, CTGF, and PAI-1 as markers of anterior urethral stricture in an animal model*. Ther Adv Urol, 2020. **12**: p. 1756287220927994.
181. Siregar, S., et al., *Effect of angiotensin II receptor blocker on TGF- β 1, MMP-1, and collagen type I and type III concentration in New Zealand rabbit urethral stricture model*. Res Rep Urol, 2018. **10**: p. 127-133.
182. Couluris, M., et al., *Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with losartan: a pilot project*. Lung, 2012. **190**(5): p. 523-7.
183. Salama, Z.A., et al., *Losartan may inhibit the progression of liver fibrosis in chronic HCV patients*. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 2016. **5**(3): p. 249-255.
184. Schneider, A.W., J.F. Kalk, and C.P. Klein, *Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis*. Hepatology, 1999. **29**(2): p. 334-9.