



T.C.

KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**HAYVAN MODELİNDE MEYDANA GETİRİLEN
AKUT ÜRETRA YARALANMASI SONRASINDA
KOLŞİSİNİN FİBROTİK SÜREÇ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ramazan Samet ÇETİNKAYA

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

KIRŞEHİR

2020



T.C.

KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**HAYVAN MODELİNDE MEYDANA GETİRİLEN
AKUT ÜRETRA YARALANMASI SONRASINDA
KOLŞİSİNİN FİBROTİK SÜREÇ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Dr. Ramazan Samet ÇETİNKAYA

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mümtaz Dadalı

KIRŞEHİR

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana özveri ile tüm bilgi ve birikimlerini aktarmak için sürekli bir çaba içinde olan ve iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmanın gerekliliklerini öğreten, asistanı olmaktan gurur duyduğum ve daima duyacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Levent Emir ve Prof. Dr. Ayhan Karabulut'a;

Yoğun eğitim ve çalışma programına rağmen bu tezin ortaya koyulmasında desteğini sunan, eğitim sürecim boyunca bir hoca tecrübesi ve bir abi şefkatiyle hep yanımda hissettiğim tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mümtaz Dadalı 'ya;

Eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında tecrübelerinden yaralandığım, şevkle çalışmam için desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Muhammed Şahin Bağbancı'ya; idari görevine rağmen yanımda olmaya çalışan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Erol Erşekerci'ye;

Çalışmamın histopatolojik analizlerini gerçekleştiren Dr. Öğr. Üyesi Asuman Kilitçi'ye ve istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Dr. Öğr. Üyesi Naime Meriç Konuk'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu yükü birlikte omuzladığımız değerli asistan arkadaşlarım Dr. Mahmut Tunçez ve Dr. Reşat Mert Çiftçi'ye;

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutlu olduğum hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma;

Bugün olmaktan gurur duyduğum kişi halime gelmemde emekleri büyük olan ve yerleri asla dolmayacak sevgili annem, babam ve kardeşime;

Neşemi arttıran kederime ortak olan, sevgisini daima hissettiğim en büyük destekçim ve hayat arkadaşım Feyza Nur Çetinkaya'ya; insanın karşılıksız sevgiyi öğrenmesini sağlayan ve yüzümü hep güldüren biricik oğlum Toprak Çetinkaya'ya sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER VE RESİMLER	ix
TABLOLAR	xi
EKLER	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Anatomi	3
2.2 Embriyoloji ve Histoloji.....	5
2.3 Üretra Darlığı.....	7
2.3.1 Tanım	7
2.3.2 Tarihçe	8
2.3.3 Epidemiyoloji.....	9
2.3.4 Etiyopatogenez.....	9
2.3.5 Üretra Darlıklarına Klinik Yaklaşım	12
2.3.6 Üretra Darlıklarının Tedavisi.....	16
2.3 Kolşisin.....	28
2.3.1 Tarihçe	28
2.3.2 Genel Özellikler Ve Etki Mekanizması.....	29
2.3.3 Farmakodinamik Ve Farmakokinetik Özellikleri	33
2.3.4 Terapötik Endikasyonları.....	33

2.3.5 Yan Etkileri	33
2.4 Fibrozis.....	34
3. MATERYAL VE METOD.....	40
3.1 Materyal	40
3.2 Metod	41
3.2.1 Kontrol Grubu.....	41
3.2.2 Sham grubu	41
3.2.3 Çalışma grubu.....	42
3.2.4 Sakrifikasyon ve Değerlendirme.....	42
3.3 İstatistik	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
EKLER	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	Adenozin trifosfat
AÜSS	Alt üriner sistem semptomları
BT	bilgisayarlı tomografi
BXO	Balanitis kserotica obliterans
Ca ²⁺	Kalsiyum
CCF	Kemotaktik faktör
CPPD	Kalsiyum pirofosfat dihidrat
CRP	C reaktif protein
DGIU	Direkt görüş ile internal üretrotomi
ECM	Ekstrasellüler matriks
EPA	Eksizyon ve primer anastomoz
Fr	French
GIS	Gastrointestinal faktör
GMCSF	Granülosit ve makrofaj koloni stimüle edici faktör
ICUD	Uluslararası Ürolojik Hastalıklar Konsültasyonu
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IU	İnternasyonal ünite
LMWHA	Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit
LPS	Lipopolisakkarit
LS	Liken sklerozis
MICL	Miyeloid inhibitör C tipi lektin
MLCK	Miyozin hafif zincir kinaz
MMC	Mitomisin C
MÖ	Milattan önce
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSU	Monosodyum urat
MSUG	Miksiyonel sistoüretrografi

NF-kB	Nükleer faktör kB
nM	Nanomolar
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
ROCK	Rho/Rho faktör kinaz
RUG	Retrograd ürografi
SUI	Uluslararası Üroloji Derneği
SMA	Düz kas aktini
TGF	Transformasyon büyüme faktörü
TNF	Tümör nekrozis faktör
TSLP	Timik stromal lenfopoietin
TUR	Transüretral rezeksiyon
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
%	Yüzde
\$	Amerikan doları
cm	Santimetre
yy	Yüzyıl

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 1:A. Üretranın bölümleri ve vasküler yapısı	4
Şekil 2: Kadında ve erkekte üretranın gelişimi.....	6
Şekil 3: Erkek üretrasının embriyojenik olarak gelişimi	7
Şekil 4: Üretra darlığının tipleri.....	8
Şekil 5: Darlıklı hastanın üroflowmetri grafiği.....	14
Şekil 6: Retrograd ürografide kontrast madde geçişine izin vermeyen darlık görünümü	15
Şekil 7: Endoskopide darlık görüntüsü	16
Şekil 8: Direkt görüş ile internal üretrotomi ve buji dilatasyon.....	18
Şekil 9: Darlığın eksizyonu ve sağlam üretra uçlarının birbirine anastomozu	23
Şekil 10: Non-transecting üretroplasti	24
Şekil 11: Greft üretroplastiler	26
Şekil 12: Colchicum Autumnale çiçeği.....	28
Şekil 13: Kolşisinin kimyasal yapısı.....	29
Şekil 14: Kolşisinin etki mekanizması.....	32
Şekil 15: Fibrozisin ana hücresi olan miyofibroblastlar üzerine etkili faktörler.....	36
Şekil 16: Fibroziste adaptif bağışıklık yolları	37
Şekil 17: Doku iyileşmesi ve fibrozise genel bakış	39
Şekil 18: Ucu kanca şeklinde eğilmiş 24 G branül iğnesi	41
Şekil 19: Rat üretrası gergin hale getirildikten sonra işlem yapılacak uzunluğun belirlenmesi	42
Şekil 20: Karın cildinin vertikal insizyonu sonrası üretranın diseksiyonu	43
Şekil 21: Mesane ve üretranın bütün olarak diseke edilmiş hali.....	43
Şekil 22: Histopatolojik incelemede fibrozis skorları.....	44
Şekil 23: Histopatolojik incelemede vasküler proliferasyon skorları	44

Şekil 24: Histopatolojik incelemede mononükleer hücre infiltrasyonu skorları.....	45
Şekil 25: Makroskopik olarak A ve B lokasyonları	46



TABLÖLAR

Tablo 1: Üretrotomiden sonra en sık görülen komplikasyonlar	19
Tablo 2: Elde edilen verilerin gruplara göre skorlandırılması	47



EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı	62
Ek 2: Anabilim dalı onay yazısı.....	63



ÖZET

Giriş ve Amaç: Üretra darlığı tanımı, anterior üretrayı kapsar ve çevre korpus spongiosumdaki fibrozisten kaynaklanan üretranın anormal bir şekilde daralmasıdır. Hastalığın gelişim sürecine zemin hazırlayan ana etken, yaralanmış olan üretranın iyileşmesi sırasında fibrozis oluşumudur. Üretra lümeninin açık kalması ve bu fibrozisin engellenmesi için uygulanan çeşitli cerrahi ve medikal tedaviler mevcuttur. Bu çalışmada antifibrotik etkinliği bulunan kolşisinin, travmatize edilmiş rat üretrasında iyileşme sırasında fibrozis gelişimi üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda, ağırlıkları 250-300 gram olan 20 adet erkek Wistar-Albino rat kullanıldı. İlk olarak sağlıklı bir rat alınarak ratın üretrası bir branül iğnesi yardımı ile travmatize edilip üretra ve mesane bütün olarak eksize edildi. Çıkan spesmene yapılan diseksiyonda üretrada yaklaşık 2 cm uzunluğunda ventral hatta corpus spongiosumu da içeren derinlikte lezyon oluşturulduğu izlendi. Kalan 19 rat üç gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki iki adet rata hiçbir işlem uygulanmadı; sham grubundaki beş adet ratın üretrası saat 12 yönünden travmatize edildi ve ek tedavi verilmedi; çalışma grubundaki 12 adet ratın üretrası travmatize edildikten sonra 1/mg/kg/gün dozunda oral kolşisin başlandı. Tüm ratlar 28. gün sakrifiye edildi. Üretralar eksize edildi ve travmatize edilen alan proksimali A, distali B lokasyonu olarak isimlendirildi. Üretral spesmenler fibrozis oluşumu, mononükleer hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon varlığı ve yoğunluğu açısından histopatolojik açıdan incelemeye alındı.

Bulgular: A lokasyonu için her üç grup fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon varlığı açısından karşılaştırıldı. Sonuçlara bakıldığında travmatizasyon işlemi A lokasyonunda iki parametrede (fibrozis $p=0,013$ ve vasküler proliferasyon $p=0,02$) istatistiksel olarak anlamlı fark yarattı. Ancak B lokasyonunda ve her iki lokasyonun kombine edilmesiyle bu istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Daha sonra çalışma ve sham grubu kolşisin etkinliği yönünden A ve B lokalizasyonlarına göre karşılaştırıldı. Lokasyon A için yapılan sham ve kontrol grubu karşılaştırmalarında fibrozis ($p=0,037$) ve vasküler proliferasyon ($p=0,048$) için istatistiksel anlamlı fark elde edildi. Burada fark oluşturan neden sham grubunun skorlarının düşük olmasıdır. Lokasyon B ve A+B lokasyonlarının kombinasyonu sonuçları birbiri ile karşılaştırıldığında her üç parametre açısından arada anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Bizim çalışmamız, deneysel üretra travmatizasyonu oluşumu ve kolşisinin üretral spongiofibrozis üzerine etkisinin araştırıldığı iki koldan oluşmaktadır. İlk basamakta, branül iğnesi ile yapılan travmatizasyon tüm parametrelerde olmasa bile istatistiksel olarak anlamlı etki oluşturmuş ve rat üretrasında deneysel spongiofibrozis oluşturmak için etkili bir yöntem olarak literatürdeki diğer yöntemlerle kıyaslanabilir sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda kolşisinin üretra travmatizasyonu sonrası spongiofibrozis gelişimi üzerine önleyici etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Daha homojen sayıda çalışma grupları ve iyi ayarlanmış kolşisin dozu aralıklarıyla planlanacak çalışmalar, ilacın üretra darlığı üzerine olan etkisinin anlaşılmasına yeni katkılar sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: üretra darlığı, fibrozis, kolşisin, üretra, antifibrotik tedavi



ABSTRACT

Introduction and Objective: The definition of urethral stricture covers the anterior urethra and is an abnormal narrowing of the urethra caused by fibrosis in the peripheral corpus spongiosum. The main factor that prepares the ground for the disease development process is the formation of fibrosis during recovery. Various surgical and medical treatments are available to keep the urethral lumen open and prevent this fibrosis. In our study, we planned to investigate the effect of colchicine with antifibrotic activity on the development of fibrosis during healing in the traumatized rat urethra.

Material and Methods: In our study, 20 male Wistar-Albino rats weighing 250-300 grams were used. First, a healthy rat was taken and the urethra of the rat was traumatized with the help of a branule needle, and the urethra and bladder were excised as a whole. In the dissection made to the specimen, a scar including the corpus spongiosum of about 2 cm in length was observed in ventrale side of the urethra. The remaining 19 rats were divided into three groups. No intervention was taken on the two rats in the control group; The urethra of seven rats in the sham group was traumatized at 12 o'clock and no additional treatment was given; after the urethra of 12 rats in the study group was traumatized, oral colchicine was started at a dose of 1 mg/kg/day and all rats were sacrificed on the 28th day. The urethra was excised and the traumatized area proximal A was named distal B location. Urethral specimens fibrosis formation, mononuclear cell infiltration and vascular proliferation were evaluated histopathologically.

Results: For the A location, all three groups were compared in terms of fibrosis, mononuclear cell infiltration and vascular proliferation. Considering the results, the traumatization procedure made a statistically significant difference in two parameters in location A (fibrosis $p = 0.013$ and vascular proliferation $p = 0.02$). However, this statistically significant difference was not found at location B and by combining both locations. Then, the study and sham group were compared according to A and B localizations in terms of colchicine efficacy. A statistically significant difference was obtained for sham and study group comparisons for location A for fibrosis ($p = 0.037$) and

vascular proliferation ($p = 0.048$). The difference here is that the sham group scores are low. There was no significant difference in all three parameters for location B and by combining both locations.

Conclusion: Our study consists of two arms investigating experimental urethral traumatization formation and the effect of colchicine on urethral spongiofibrosis. Traumatization performed with branule needle in the first step has produced a statistically significant effect even if it is not in all parameters and comparable results have been obtained with other methods in the literature as an effective method for generating experimental spongiofibrosis in the rat urethra. In our study, it was revealed that colchicine had no preventive effect on the development of spongiofibrosis after urethra traumatization. Studies to be planned with more homogeneous groups and well-adjusted colchicine dose ranges may contribute to understanding the effect of the drug on urethral stenosis.

Keywords: urethral stricture, fibrosis, colchicine, urethra, antifibrotic treatment

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Genel kullanımın aksine üretral darlık tanımı anterior üretrayı kapsar ve çevre korpus spongiosumdaki fibrozisten kaynaklanan üretranın anormal bir şekilde daralmasıdır (1) . Posterior üretradaki darlıkların tanımı için üretra darlığı değil üretral stenoz ve distraksiyon teriminin kullanılması daha uygundur. Erkeklerde üretral darlık prevalansı, 229-627/100,000'dir. 65 yaşın üzerindeki hastalar için insidans 9.0/100.000, 65 yaşından küçük hastalarda ise insidans 5.8/100.000'dir (2). Tipik olarak daha yaşlı olan risk altındaki popülasyonda prevalansı 60/100,000 olarak erkeklerde nispeten yaygın bir hastalıktır (2).Yaşlılarda sık görülmesinin sebebi üretra darlığı risk faktörlerinin yaşla birlikte artmasıdır. Kadınlarda sıklık oranı tam olarak bilinmemekle birlikte erkeklere göre çok nadir görülür.

Üretral darlık hastalığının etiyolojisi iyatrojenik, travmatik, enflamatuar ve idiyopatik nedenlere göre geniş bir şekilde sınıflandırılabilir (1). Bu nedenler arasında en sık olan %45 ile iyatrojenik (travmatik kateterizasyon, transüretral girişimler, hipospadias onarımı, prostatektomi ve brakiterapi) kaynaklıdır (3, 4). Bir diğer nedeni üretraya künt ve penetran travmaya bağlı rüptürdür. Özellikle pelvik fraktür sonrası posterior üretrada darlık görülür. Üretra darlıklarının %20'si enfeksiyonlar sonucunda oluşur ve en sık enfeksiyon gonore üretriti olmakla birlikte çalışmalar arasında kesin bir oran yoktur. İnflamatuar bir hastalık olan balanitis kserotica obliterans (BXO, diğer adıyla liken sklerozis [LS]) anterior üretranın daha distalini tutar ve eksternal meatus darlığı ile ilişkili bulunmuştur (5). Tüm bu etiyolojik faktörler ortak bir mekanizma sonucu üretral darlık gelişimine neden olur. Bundan sorumlu mekanizma fibrozistir.

Üretra darlığı alt üriner sistem semptomları (AÜSS), idrar yapmada zorlanma, işeme sonrası rezidü idrar kalması, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, tedavi edilmezse ilerleyen dönemde böbrek yetmezliği gibi semptomlar ile kendini gösterir. Tedavisinde açık cerrahi prosedürlerin yanı sıra endoskopik yaklaşımlar da mevcuttur. Bu tedavi modaliteleri hastanın ve üretra darlığının durumuna göre seçilir. Ancak bu tedaviler etiyolojiye yönelik değildir. Cerrahi prosedürlerle olmasa da medikal tedavilerle etiyolojik ortak nokta olan fibrozisi yavaşlatmak veya durdurmak mümkündür.

Rourke ve Jordan'nın çalışmasında Amerika'da tekrarlayan endoskopik internal üretrotomilerin hasta başı maliyeti 17.747\$, üretroplastinin ki ise 16.444\$ olarak saptanmıştır (6). Bu yüksek maliyetler karşısında medikal tedavileri araştırma isteği doğmuştur. Literatürde üretra darlığında fibrozis üzerine yapılmış çalışmalarda halofujin, mitomisin-C, botulinum toksin A, somatostatin analogları ve kortikosteroidler kullanılmıştır (7-11). Medikal tedavilerin ortak yanı fibrotik süreci yavaşlatmak veya durdurmaktır.

Mikrotübül formasyonu üzerine etki ederek fibrozisi önleyen kolşisin üroloji pratiğinde de peyronie hastalığında sıkça kullanılmaktadır. Peyronie hastalığındaki bu başarısı, fibrotik bir süreç sonucu oluşan üretra darlığı hastalığında kolşisin kullanımı üzerine bizi cesaretlendirmiştir. Biz bu çalışmamızda literatürde, üretra darlıklarının medikal tedavisinde nüksün azaltılmasında etkili olduğu ileri sürülen kolşisin üretra üzerinde yaptığı histopatolojik değişiklikleri ratlar ile yaptığımız deneysel çalışmada göstermeyi amaçladık. Mevcut literatür incelendiğinde üretra darlığında kolşisin kullanımı sonrası fibrozis oluşumunun histopatolojik açıdan değerlendirildiği çalışma bulunamamıştır ve çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomi

Üretra, mesane boynunda internal meatustan başlayıp glansta eksternal meatus ile sonlanır. Erkeklerde yaklaşık uzunluğu 18-20 santimetredir (cm). Ana görevi idrarın ve erkeklerde semenin dışarı atılmasıdır. Pilili yapısından dolayı idrar ve semen geçmez iken kapalı halde bulunur.

Anterior ve posterior olmak üzere 2 bölümden oluşur. Posterior kısım prostatik ve membranöz üretrayı içerir. Anterior kısmını, bulböz üretra, pendülöz (penil) üretra ve fossa navikularis oluşturur (Şekil 1).

Prostatik üretra mesane boynundaki internal orifisten başlar ve prostat apeksinde membranöz üretraya kadar uzanır. Yaklaşık uzunluğu 3 cm'dir. Üretranın en geniş ve en çok genişleyebilen kısmıdır. Puboprostatik ligamentler ile pubise sabitlenmiştir. Prostatik kanalların çoğu, üretral kreste bitişik prostatik üretranın arka ve yan duvarları boyunca prostatik üretranın dorsal yüzüne açılır. Üretral krestin orta kısmında verumontanum veya colliculus seminalis olarak adlandırılan bir tepecik vardır. Bunun ortasında müller kanalının embriyolojik kalıntısı olan utrikulus prostatikus bulunur. Verumontanumun hemen yanında ejakülatör kanalların açıldığı orifisler yer alır.

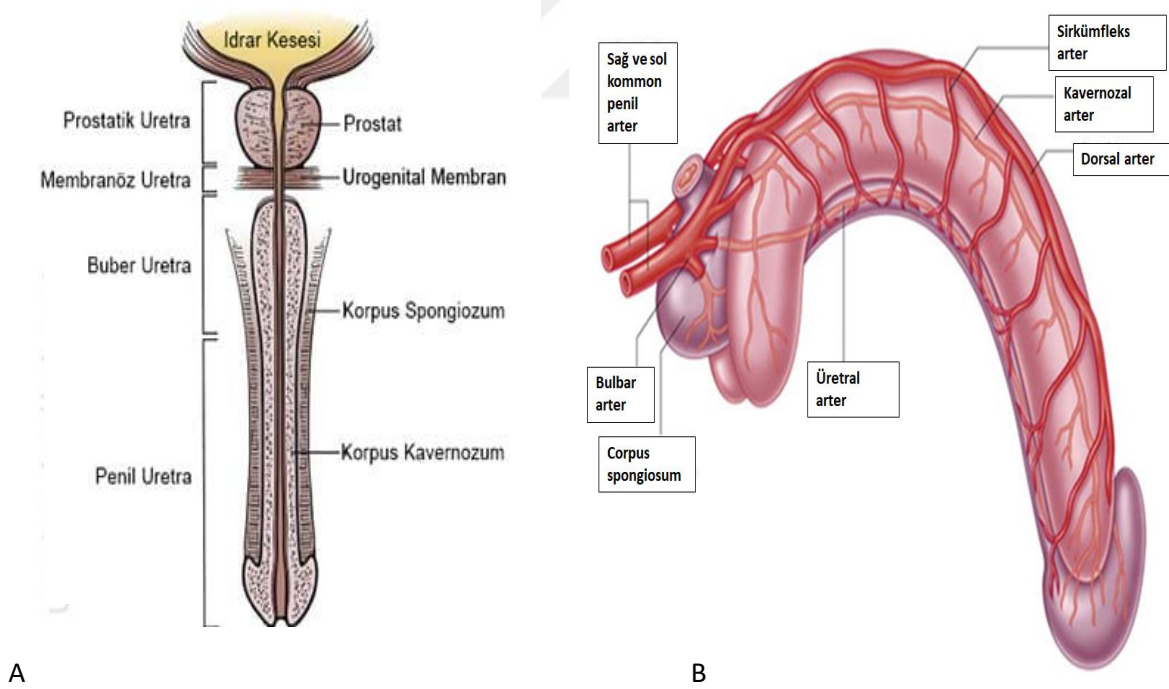
Membranöz üretra, üretranın en kısa kısmıdır ve yaklaşık 1 cm uzunluğundadır. Üretral sfinkterin kaslarını ve ürogenital diyaframın alt fasyalarını geçerek, prostat apeksinden bulböz üretraya kadar uzanır. Membranöz üretra, sfinkter kasiyla çevrili ürogenital diyafram içinde yer alır ve üretranın en az dilate olabilen kısmıdır. Cowper bezleri, bulbomembranöz üretral bezler, membranöz üretranın sol ve sağ taraflarında bulunur. Membranöz üretranın her iki yanından saat 3 ve 9 seviyesinden kavernöz sinirler geçer.

Bulböz üretra, ürogenital diyaframın alt yüzünden başlar, penoskrotal bileşkeye kadar uzanır. Spongios doku ve bulbokavernöz kas ile sarılıdır. Bulbomembranöz üretral bezlerin orifisleri, bulböz üretranın lateral yüzeylerinde bulunur. Anterior üretranın en geniş yeridir. Kalın bir spongiosum tabakası ile sarılıdır.

Penil üretra penoskrotal bileşkeden fossa navikularise kadar uzanan yaklaşık 10 cm'lik kısmı içerir. Üretranın en uzun bölümüdür. Korpus spongiosumun içinde yer alır. Mukus salgılayan periüretral bezler (Littré bezleri) penil üretranın çevresinde bulunur.

Fossa navikularis eksternal meatus öncesinde ki son üretral kısımdır. Kendisi üretranın ikinci en geniş kısmı iken distal ucu olan eksternal meatus üretranın en dar kısmıdır.

Erkek üretrası ana olarak internal pudental arterden köken alan hipogastrik arterin bir dalı olan bulbar arterden beslenir. Bunun yanında internal pudental arterin dalı olan penil arterden üretra distali beslenir. Burada ki beslenme glanstan retrograd yolla spongios dokuya kan akımı ile olur. Ayrıca dorsal arterin sirkümfleks dalları da üretranın beslenmesine katkı sağlar. Proksimalden ve distalden gelen damarlardan çift taraflı beslenme vasıtasıyla üretrada darlık segmentinin tamamen eksizyonu mevcuttur. Üretranın venleri artlerle aynı yolu kullanır (Şekil 1).



Şekil 1: A. Üretranın bölümleri ve B. Üretranın vasküler yapısı

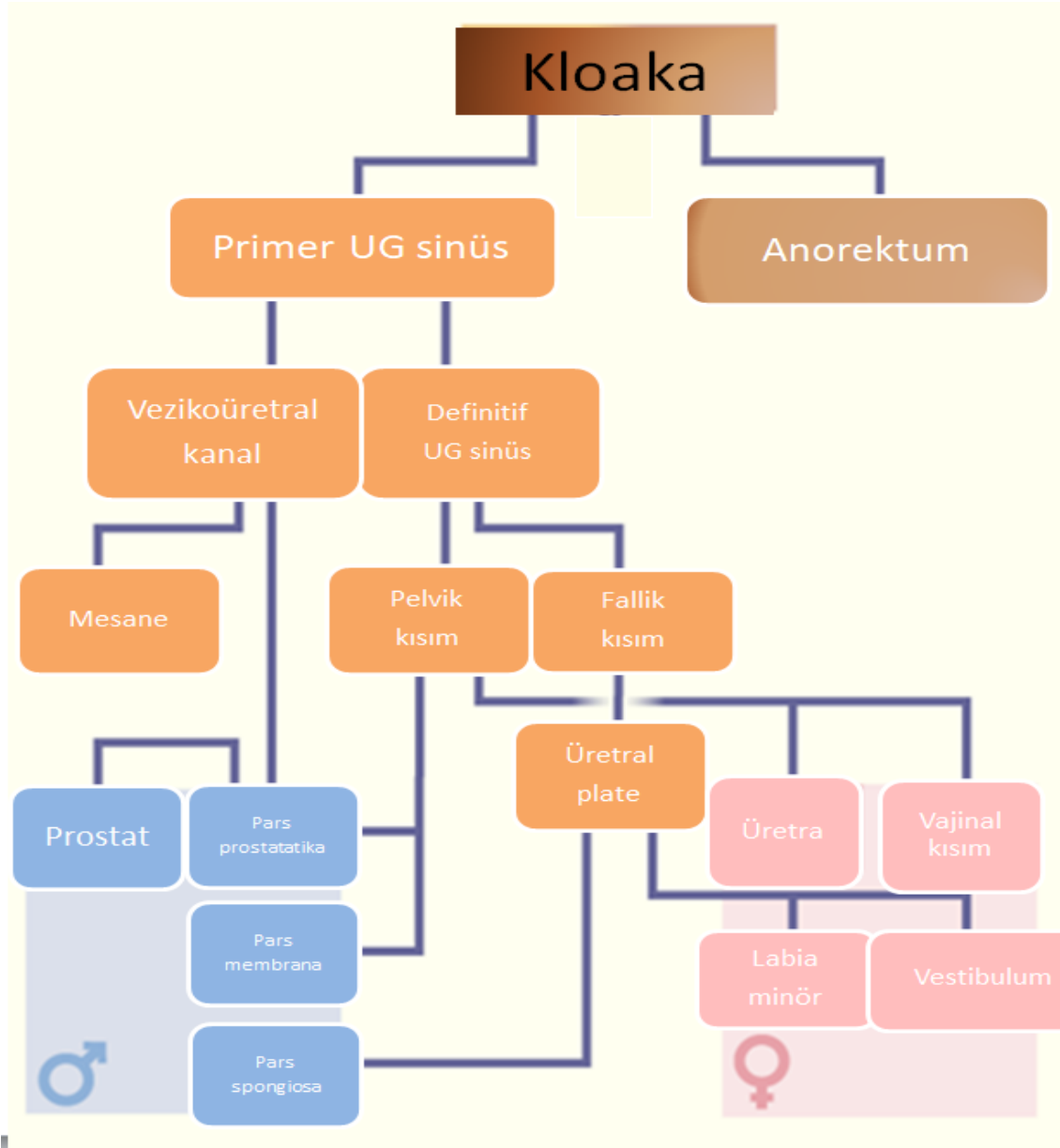
Üretranın lenfatik drenajı da üretra uzunluğu boyunca farklılık gösterebilir. Prostatik ve bulbomembranöz segmentlerin lenfatikleri, obturator ve medial dış iliak lenf nodlarına, distal penil üretranın ise yüzeysel inguinal lenf nodlarına drene olur.

Üretranın sinirsel uyarımına baktığımızda somatik ve otonomik innervasyonları vardır. Somatik olarak eksternal üretral sfinkterin fonksiyonunu düzenleyen N. Pudentalis mevcuttur. Hem sempatik hem parasempatik innervasyonu vardır.

2.2 Embriyoloji ve Histoloji

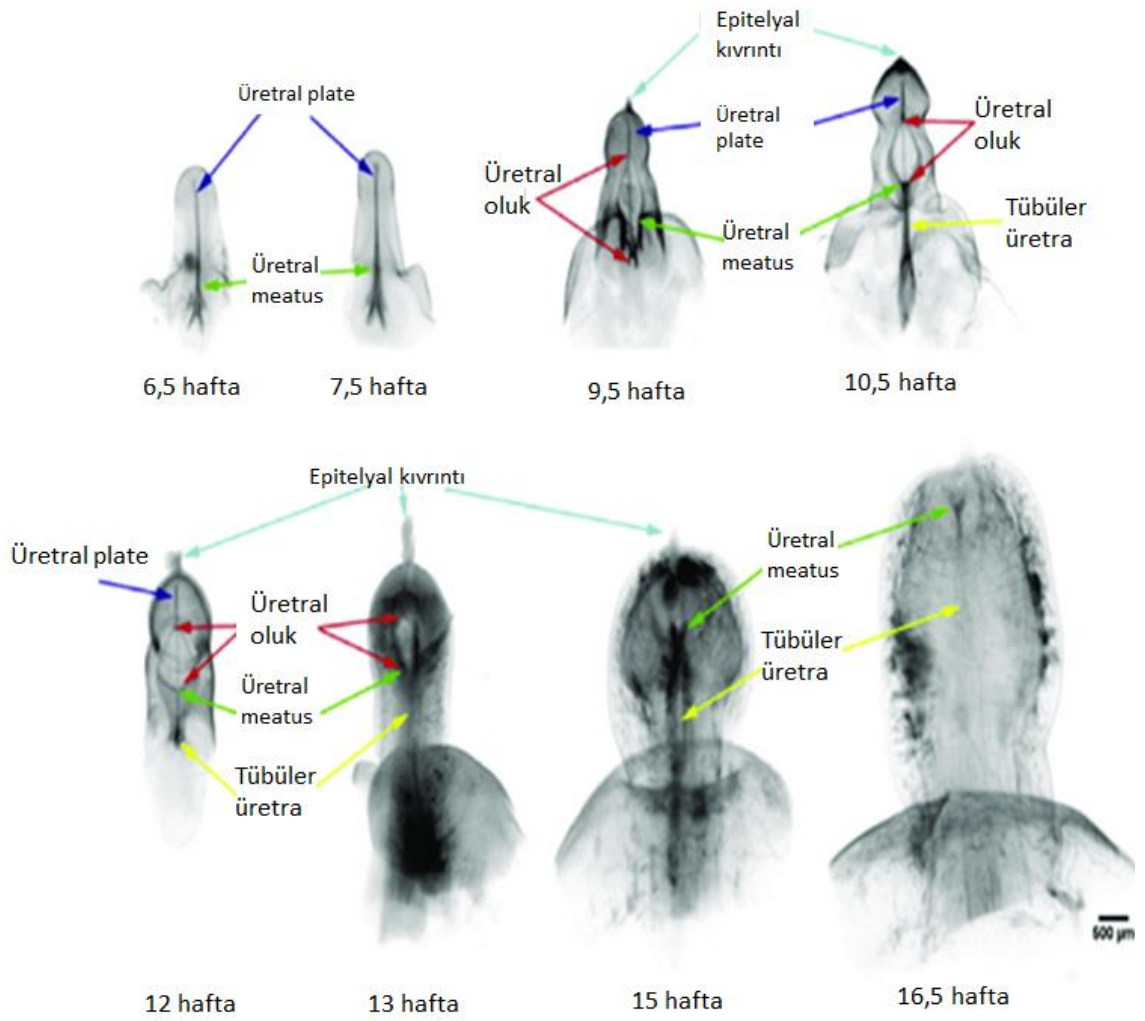
Üriner ve genital sistemler, birbirleriyle çok yakın ilişkili olarak gelişmeye başlarlar. Özellikle erkekte, üriner sistemin bazı embriyonik parçaları genital sistemdeki bazı yapıların kökenini oluşturur. Yetişkindeki üretra gibi bazı anatomik yapılar ise, her iki sistemin de parçasıdır. Ürogenital sistem, intermediyer mezodermden gelişir. Gestasyonun 3-5. haftasında Wolffian sistemi 2 uzun duktus olarak belirir. Kranialde mezonefronlar ile ilişkili iken kaudalde ise ürogenital sinüse açılır. Gestasyonun 1. ayının sonunda, daha sonrasında ürogenital sistemi oluşturacak olan kloakal membran embriyonun ventral kısmında, dış yüzeyde belirir. Kloakal membran anterior ve posterior olmak üzere ikiye ayrılır. Posterior kısmı gelecekte rektumu oluşturacak olan anal kısımdır. Anterior kısım ise ürogenital membranı oluşturur. Ürogenital membran üzerinde 3 kabartı belirir. Bunlardan daha sefalik yerleşimli olan genital tüberkülü oluştururken, diğer ikisi ürogenital membranın yanında yer alıp genital katlantıları oluşturur. Bu sürece kadar erkek ve dişi genitelya ayırt edilemez.

Erkek ve kadında, üretranın gelişmesi farklıdır. Ürogenital sinüsün değişik bölgelerinden gelişirler. Erkek, prostatik üretranın ejakülatuar kanalların açılma yerine kadar olan üst kısmı ürogenital sinüsün kranial vezikal parçasından, alt kısmı pelvik parçasından gelişir. Membranöz üretra, pelvik parçadan köken alır. Penil üretra, fallik parçadan gelişir ve başlangıçta glans penisine kadar uzanır. Daha sonra, yüzey ektodermi solid bir hücre kordonu hâlinde glans penisin ucundan içeriye doğru büyüyerek, penil üretrayla birleşir. Daha sonra, bu kordon kanalize olur ve lümene açılır. Böylece, üretra tamamlanmış ve penisin ucuna açılmış olur. Üretranın glans penis içinde uzanan kısmının epitel de, diğer kısımlardan (endodermal) farklı olarak, ektodermal kökenli olur (Şekil 2).



Şekil 2: Kadında ve erkekte üretranın gelişimi

Prepisyum gelişimi ise gestasyonun 8. haftasında penil shaftın her iki yanında prepisyum katlantılarının belirmesi ile başlar. Dorsal kısımda birleşen bu katlantılar proksimalde koronal sınırı oluşturur. Bu kabartı glansı çepeçevre sarmaz. Çünkü glanüler üretra oluşumu henüz tamamlanmamıştır. Bu sebeple prepisyum katlantısı, distalde glanüler lamellar ile prepisyum arasına mezenkimin büyümesi ile oluşur. Prepisyum tüm glansı kapatıncaya kadar bu süreç devam eder. Birleşim genelde doğumda gerçekleşir (Şekil 3).



Şekil 3: Erkek üretrasının embriyojenik olarak gelişimi

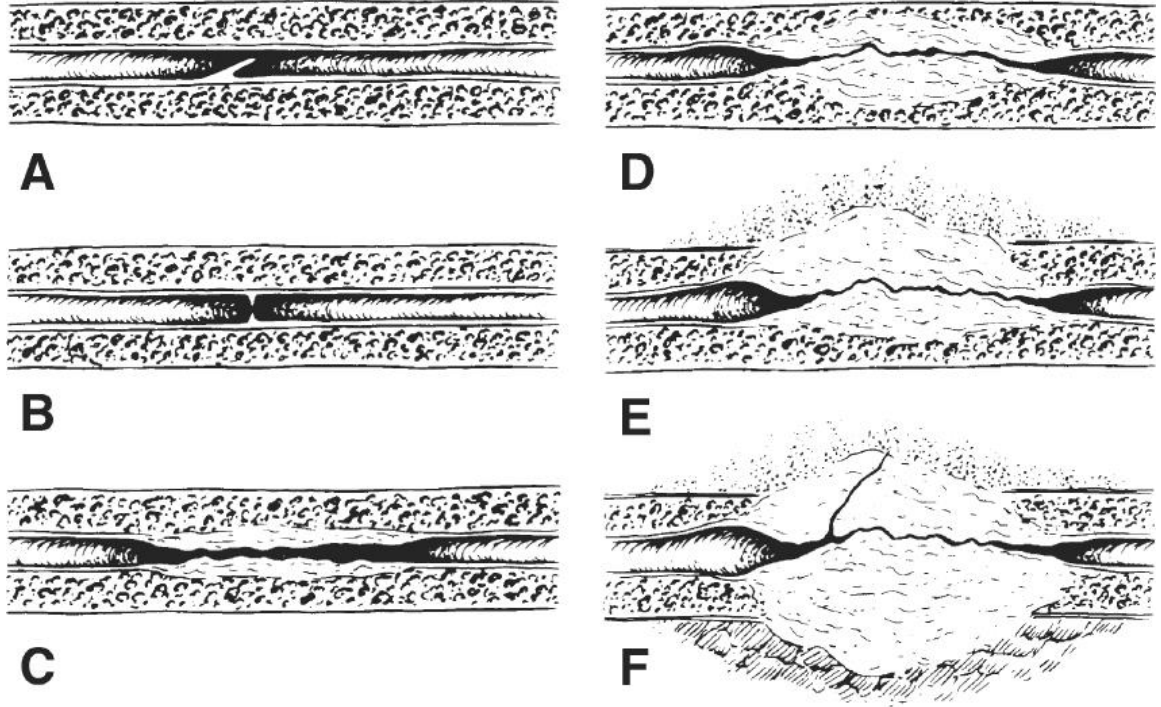
Üretrayı kaplayan epitel tipi üretra boyunca değişiklik gösterir. Genel olarak, mesane sonrası devamlılık gösteren yalancı çok katlı değişici epitel (ürotelyum) prostatik üretrayı, membranöz segmenti ve penil üretranın çoğunu döşer. Keratinize olmayan çok katlı skuamöz epitel fossa navicularis ve dış üretral orifisi döşer.

2.3 Üretra Darlığı

2.3.1 Tanım

Genel kullanımın aksine üretral darlık tanımı anterior üretrayı kapsar ve çevre korpus spongiosumdaki fibrozisten kaynaklanan üretranın anormal bir şekilde

daralmasıdır(1) . Posterior üretradaki darlıkların tanımı için üretra darlığı değil üretral stenoz ve distraksiyon teriminin kullanılması daha uygundur. Ancak üretra darlığının tek tip olmadığı farklı tiplerinin olduğu akıldan çıkarılmamalıdır (Şekil 4).



Şekil 4: Üretra darlığının tipleri A. Mukozal katlantı, B. iris kontraksiyonu, C. mukozada tam kat tutulum ile birlikte minimal spongiofibrozis, D. tam kat spongiofibrozis, E. korpus spongiozum dışındaki dokuları içeren inflamasyon ve fibrozis, F. fistül ile komplike olmuş darlık

2.3.2 Tarihçe

Üretra darlığı tarihte ilk kez milattan önce 900'lü yıllarda Truva savaşını anlatan Homeric Yazıtı kalıntılarında geçmektedir. Milattan önce 6. yüzyıla dayanan eski Hindu yazıtlarında litotomi pozisyonu ve üretral kateterleri de içeren 200 adet cerrahi alet tanımlanmıştır. 1520'de ilk gonore salgını kaydedilmiş ve o zamandan itibaren üretral darlık konusu giderek daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Bu dönemde üretral obstrüksiyon için çeşitli bal mumu, esnek fildişi, vb. dilatatörler kullanılmıştır. 1730'da Fransa'da Ledran tarafından başarılı bir üretrotomi yapılmıştır (12).

Modern versiyonlara benzeyen ilk dilatatörler 1845'te Maisonneuve tarafından tanıtılmıştır (13). İlk internal üretrotomi Philip Syng Physick tarafından 1910'da

tanımlanmıştır (13). Üretral darlığı eksize edildikten sonra primer anastomozun yapıldığı ilk üretroplasti 1883 yılında Huesner tarafından uygulanmıştır (14). Özellikle 20. yüzyılın ikinci yarısında flap veya greft ile üretroplastiye yönelim artmıştır. Tekrarlayan endoskopik girişimler, buna bağlı olarak artan maliyet nedeniyle, nüks süresinin uzatılması amacıyla 1990 sonrasında üretral striktür tedavisinde yeni medikal tedavi arayışları başlamıştır.

2.3.3 Epidemiyoloji

2007'de Santucci ve arkadaşları yaptığı çalışmalarında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 10 kamu ve özel sağlık veritabanını kullanmışlardır (2). Bunun sonucunda erkeklerde üretral darlık prevalansı, 229-627/100,000'dir. 65 yaşın üzerindeki hastalar için insidans 9.0/100.000, 65 yaşından küçük hastalarda ise insidans 5.8/100.000'dir (2). Tipik olarak daha yaşlı olan risk altındaki popülasyonda prevalansı 60/100,000 olarak erkeklerde nispeten yaygın bir hastalıktır. Ancak, 2010 yılında Uluslararası Üretral Striktürler Uzlaşması Metnine göre üretral darlık hastalığının gerçek insidansını ortaya koyabilecek doğrudan bir ölçüt yoktur (14). Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında prevalansın ve tedavi ihtiyacının yaşla birlikte artış gösterdiği görülebilir. Özellikle 55 yaşından sonra erkek nüfusta üretral darlık prevalansında ciddi bir artış mevcuttur (2). Bu artışın sebebi etiyolojik faktörlere maruziyetin yaşla birlikte artması olarak yorumlanabilir.

İrklara göre dağılım yönünden bakıldığında tüm yaş gruplarında en sık olarak Hispanik ırkta izlenmiştir (15). Ancak Santucci'nin yaptığı çalışmada ise en sık olarak siyah Amerikanlarda saptanmıştır (2). Ülkemizde henüz prevalans ve insidans ile yapılmış bir çalışma ise bulunmamaktadır.

2.3.4 Etiyopatogenez

Gelişmiş ülkelerde üretral darlık esas olarak anterior üretrada görülmekte ve özellikle de % 46.9 oranında bulböz üretrada izlenmektedir (16). Ek olarak, penil üretrada % 30 görülür, geri kalan ise ikisinin kombinasyonu veya panüretra tutulumudur (16).

Etiyolojisi 4 ana başlıkta incelenebilir:

1. İatrojenik
2. İdiyopatik
3. Travmatik

4. Enflamatuvar

2.3.4.1 İyatrojenik

Anterior üretra darlıklarının en sık sebebi iyatrojenik yaralanmalardır. Yapılan bir çalışmada anterior üretra darlıklarının %45'inin iyatrojenik kaynaklı olduğu saptanmıştır (3). Günümüzde üretral kateterizasyon ve üretral girişimler üretral travmaların en önemli sebepleri arasında gösterilmektedir. En sık etkilenen bölgeler bulböz üretra ve üretral meatusdur. İyatrojenik nedenler arasında, kateterizasyon en sık neden olarak saptanmıştır, hipospadias onarımı ve TUR prostatektomi diğer nedenler olarak görülmektedir (16).

Kateterizasyon sırasında lokal anesteziyle kayganlaştırıcı jel kullanımı ile travmatizasyon; uygun kalınlıkta kateter kullanımı ile üretral iskemi azaltılmış olur. Ayrıca transüretral rezeksiyon (TUR) sırasında yapılan manipülasyonlar ve kullanılan monopolar enerji de darlık üzerine risk oluşturmaktadır.

İyatrojenik üretral darlık gelişiminde anlattığımız birçok etkenin yanında, Kelami tarafından tanımlanan üretraya yapılan tek girişimde dahi yoğun spongiofibrozisle giden "üretral girişim sendromu" ortaya çıkabilmektedir (17).

Ürogenital sistem hariç vücuda yapılan girişimler sonucu da üretra darlığı gelişme riski mevcuttur. Özellikle kardiyovasküler cerrahiler sonrasında üretra darlığının artmış insidansını gösteren yayınlar vardır. Elhilali ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kardiyovasküler cerrahi sonrası hastaların %22'sinde cerrahiden 3 ay sonra üretra darlığı izlenmiştir (18). Kardiyovasküler cerrahi sırasında vücut perfüzyonunun bozulması ve üretral kan akımının azalması sonucu üretral iskemiye bağlı olarak darlık oluşumu gözlenmektedir.

2.3.4.2 İdiyopatik

45 yaş altında üretra darlığının en sık nedenidir (4). Genç hastalarda darlıklar, tanımlanmamış çocukluk çağı travmasından veya üretranın embriyolojik gelişimi esnasındaki konjenital anomalilerden kaynaklanabilir (1). Yaşlı hastalarda olası bir mekanizma, doku kan akımında azalma ve iskemidir (19).

Konjenital üretral darlık oldukça nadirdir. Fossa navikularis ve membranöz üretra konjenital darlığın en sık görüldüğü iki yerdir. Bulböz ve membranöz üretra birleşiminde

kloakal membranın kısmi rüptürü söz konusudur. Bu darlıklar genellikle hafiftir spongiofibrozis nadiren izlenir (20).

2.3.4.3 Travmatik

Üretra yaralanmalarının sık bir sebebi de genitoüriner travmalardır. Bu travmalar künt perineal travma, penetran üretral yaralanma ve pelvik kemik kırıkları şeklinde olabilir.

Anterior üretral yaralanma, künt veya penetran olan harici travmalardan kaynaklanabilir. Künt üretral travma, göreceli olarak hareketsiz olan bulbar üretranın pubik kemiğin altında sıkıştığı straddle (ata biner tarzda düşme) veya deselerasyon tipi yaralanmalardan kaynaklanır (1). Motorlu taşıt kazaları, iş kazaları, ağır makine ve ekipman kazalarında pelvik kemik kırıkları oluşur. Pelvik kemik kırığı olan hastaların %10'unda üretra hasarı görülür (21). Şiddetli vakalarda üretrada tam kopma olabileceği gibi kısmi kopma veya üretrada uzama, çekilme tarzı hasar olabilir. Bazı pelvik kırıklarda önemli vasküler ve nöral hasar oluşabilir. Kavernoöz sinirler membranöz üretra etrafında hasar görebilir. Damar ve sinir yaralanmasına bağlı ereksiyon bozukluğu bu vakalarda fazladır (22).

Nadiren, ön üretra, penis fraktürüne bağlı olarak yaralanabilir. Penis fraktürü ile ilişkili üretral yaralanma sıklığı, çalışmalar arasında farklılık gösterip % 3-20 arasında değişmektedir. Yaralanma mekanizması genellikle ereksiyon halindeki penise uygulanan doğrudan bir darbe veya burkulma kuvvetidir, bu da korpus kavernosumun tunika albugineasının ani bir gerilmeye bağlı olarak yırtılmasına neden olur (23).

Penetran anterior üretranın yaralanmaları genellikle ateşli silah yaralanmasından kaynaklanır, üretra nadiren izole olarak tutulmuştur (1). Delici kesici alet yaralanmaları sonucu lokal hasarlar oluşabilir. Düşük hızlı ateşli silah yaralanmalarında küçük hasarlar oluşurken, yüksek hızlı askeri silah yaralanmalarında yaygın hasar görülür.

2.3.4.4 Enflamatuvar

Üretral lümenin bir enfeksiyona veya enflamasyonla seyreden bir hastalığa bağlı olarak daralmasıdır. Gelişmemiş ülkelerde en sık enflamatuvar darlık nedeni üretrit gibi enfeksiyöz hastalıklarken; gelişmiş ülkelerde, BXO, enflamatuvar darlıkların daha sık bir nedenidir ve genellikle panüretrayı içerir (24).

Tekrarlayan gonokokal üretrit özellikle üretrit için antibiyoterapinin yoğun kullanılmadığı 2000'lere kadar anterior üretral darlıkların en sık enflamatuvar nedeniydi. Etkili antibiyotik tedavisinin ortaya çıkışı, gelişmiş ülkelerde gonokokal üretrite bağlı darlık sıklığını azaltmıştır. Ancak, gelişmekte olan ülkelerde darlıkların çoğunu oluşturmaktadır (1). Kronik spesifik enfeksiyona bağlı üretral darlık sık değildir. Tüberküloz ve şistomiyaziste nadiren üretral tutulum olabilir.

BXO, penil shaft derisi, glans, meatus veya anterior üretrayı içerebilen progresif sklerozan bir hastalıktır. Günümüzde glanüler üretral darlıkların ve edinilmiş meatal darlıkların en sık görülen enflamatuvar nedenidir (1). BXO, meatal tutulumların olduğu üretral darlıklarda mutlaka düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Reiter sendromu ve vitiligoda da üretral mukoza tutulumuna bağlı darlık olacağı akılda tutulmalıdır.

2.3.5 Üretra Darlıklarına Klinik Yaklaşım

2.3.5.1 Semptomlar

Hastalar genellikle darlığa bağlı obstrüktif şikâyetler ile doktora başvururlar. Bu şikâyetler idrar akım hızında düşme, idrar kalibrasyonunda ve projeksiyonunda azalma, tam boşalamama hissidir. Bunun haricinde rezidü idrar hacmindeki artışa bağlı olarak mesane taşları ve inatçı üriner sistem enfeksiyonları görülebilir. Tedavi edilmemiş olgularda üretral abse, üretra kanseri, üretrakutanöz fistül ve obstrüktif üropati sonucu böbrek yetmezliği görülebilir. Ayrıca bu hastalar direkt olarak karşımıza akut üriner retansiyon ile de gelebilir.

2.3.5.2 Fizik Muayene

Üretra darlığı düşündüğümüz hastalarda ortak semptomatolojiden dolayı mutlaka rektal tuşe yapılmalı ve prostat büyüklüğü ve sertliğine bakılmalıdır. Üretral hattın palpasyonu sırasında sertlik ele gelmesi spongiofibrozis ve darlığın yerleşimi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. İşeme sonrası suprapubik bölgenin palpasyonu ile mesanenin ele gelmesi üriner retansiyonu düşündürmelidir.

İnspeksiyonda özellikle penis cildinde hipopigmente alanlar görülmesi ve meada pullanma görünümü olması BXO'dan şüphelendirmelidir. Üretral meadan pürülan akıntı gelmesi halinde altta yatan üretrit olabileceği düşünülmelidir. Travma nedeniyle değerlendirilen hastalarda üretroraji, perineal, skrotal veya suprapubik hematoma olabilir.

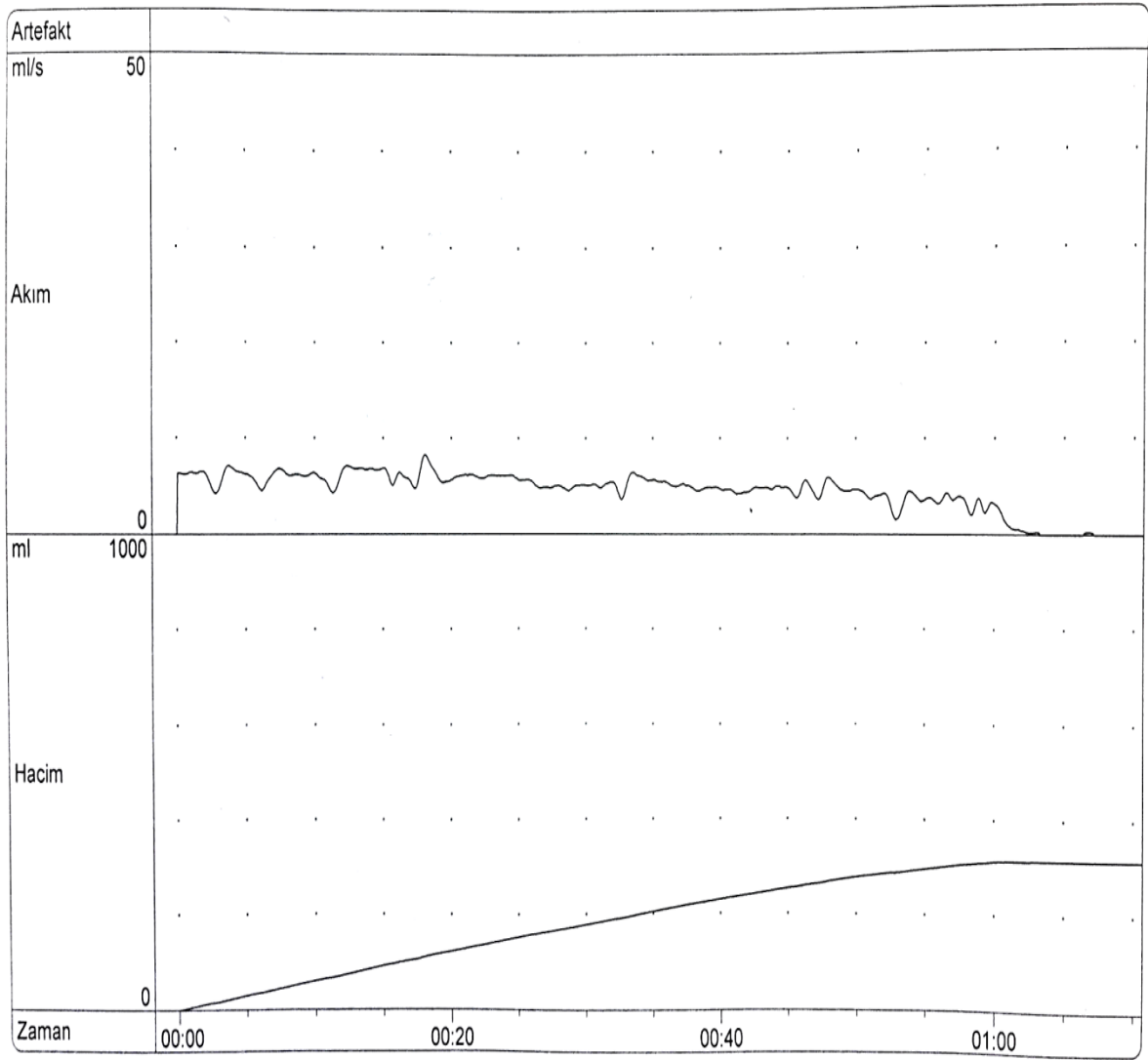
Eğer travma sonucu üretra tamamen rüptüre olmuşsa rektal tuşede prostat deviye olarak palpe edilebilir.

2.3.5.3 Laboratuvar

Üretra darlığı tanısında laboratuvar tekniklerinin yeri olmamasına karşın mevcut komplikasyonlar hakkında bilgi verir. Beraberinde dizüri olsun olmasın üretra darlığından şüphlendiğimiz hastalara mutlaka tam idrar tetkiki yapılmalı ve gerekirse idrar kültürü yapılarak üriner enfeksiyon varlığına bakılmalıdır. Üretral abse durumunda hemogram ve CRP bakılarak enfeksiyon durumu hakkında bilgi alınabilir. Üretrit şüphemizin olduğu hastalarda üretradan sürüntü alınarak kültür çalışılmalı ve etken izole edilmelidir. İlerlemiş vakalarda üretra darlığına bağlı böbrek fonksiyonları bozulabilir. Eğer hastada obstrüktif üropatiden şüpheleniyorsak mutlaka böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

2.3.5.4 Üroflowmetri

Üroflowmetri idrar akım hızı, paterni ve işeme süresi hakkında bilgi sahibi olabileceğimiz non invaziv bir tekniktir. Bu teknikte hasta idrarını bir kabın içine yapar ve idrar akım hızı ml/sn cinsinden dökümante edilir. Farklı çalışma prensiplerine sahip ölçüm cihazları olmakla birlikte aralarında sonuç açısından belirgin bir fark yoktur. Üretral darlığı olan bir hastanın üroflowmetri grafiği, düşük seviyeli bir plato ile uzamış bir idrar zamanı gösterir (Şekil 5). Bu eğrinin şekli, üretra darlığı için patognomonik olmasına rağmen, darlığın uzunluğu veya bulunduğu yer hakkında hiçbir bilgi vermez. İdrar akım hızının azaldığı BPH'da üroflowda bir pik görüldükten sonra idrar akım hızı azalmasına rağmen üretra darlığında böyle bir pik olmaz ve darlığın geçişe izin verdiği maksimum akım hızında bir plato izlenir.



Şekil 5: Üretra darlığı tanısı olan hastanın üroflowmetri grafiği

2.3.5.5 Radyolojik Yöntemler

Üretra darlığı tanısında altın standart yöntem retrograd üretrografidir (RUG). Dinamik ve statik olarak 2 şekilde yapılabilir. Dinamik yöntemde meadan kontrast madde verilerek röntgen görüntüleri alınır. Statik yöntemde ise kontrast madde enjeksiyonu sonrası penis klemplenerek görüntü alınır (Şekil 6). Daha kaliteli görüntü elde etmek için işlem hasta oblik pozisyonda yatarken yapılmalıdır. Bu yöntem ile darlığın yeri, uzunluğu ve sayısı değerlendirilebilir. Eğer hastada sistostomi mevcutsa antegrad olarak da işlem yapılabilir.



Şekil 6: Retrograd ürografide kontrast madde geçişine izin vermeyen darlık görünümü (ok)

Bir diğer yöntem olan miksiyonel sistoüretrografi (MSUG) dinamik ve statik değerlendirmeye olanak sağlar. Bö yöntemde VCUG ve RUG birlikte kombine olarak kullanılır. Üretra darlığı tanısında oldukça faydalıdır.

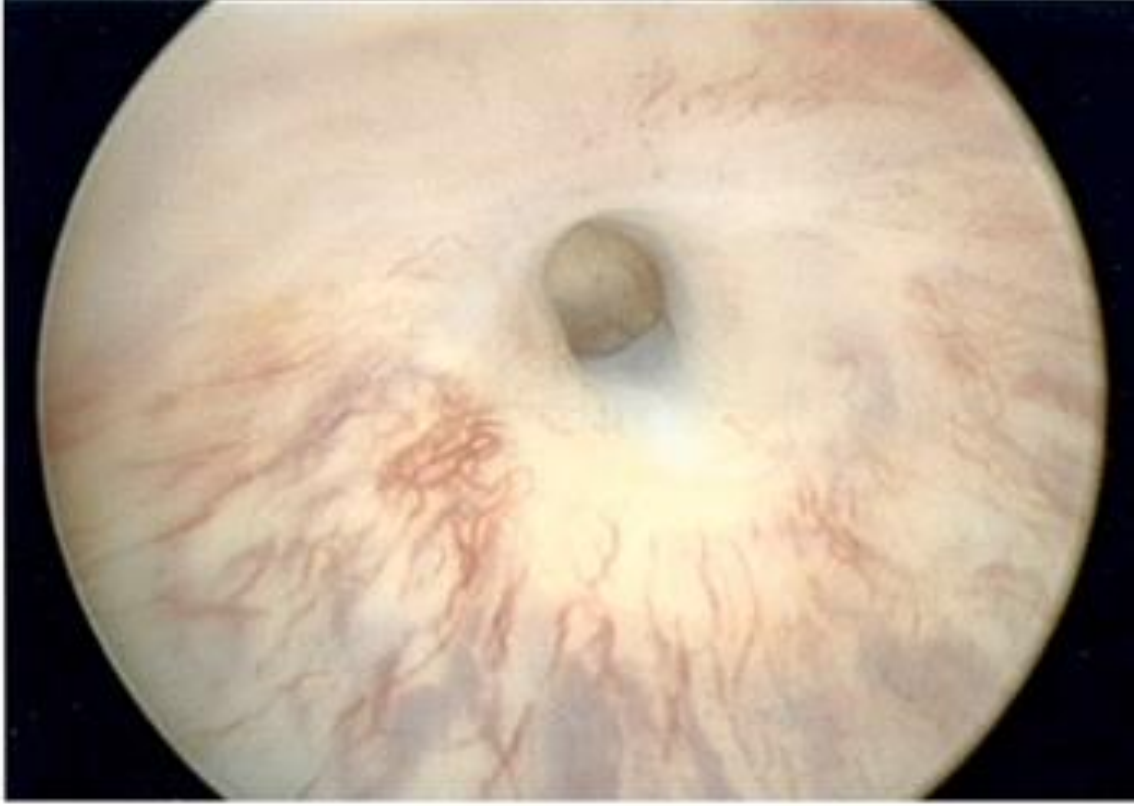
Ultrasonografinin tanı koydurucu değeri olmamakla birlikte tanıya yardımcı olur. Mesanede artmış rezidüel hacim, prostat boyutu ve obstrüktif üropati varlığında üst sistemde dilatasyon hakkında bilgi verir. Ayrıca üretraya yapılan yüzeysel USG ile darlığın boyu, yeri ve spongiofibrozis derecesi görülebilir. Non invaziv olmakla birlikte hasta radyasyona da maruz kalmaz.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme kullanılırsa, özellikle üretrogram ile kombine edilerek darlık ve çevre dokular hakkında RUG'a göre daha ayrıntılı bilgi verir. Travmaya bağlı posterior üretranın tam rüptürlerinde MR ile kopan üretra uçları değerlendirilebilir.

2.3.5.6 Endoskopi

Tanı açısından maliyeti daha yüksek bir teknik olmakla birlikte darlığın direkt görülmesine ve tedavi yönteminin belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca aynı seansta

darlığın tedavisine de imkân verebilir. Endoskopi sırasında daralmış ve soluk üretra lümeni izlenmesi üretra darlığı lehine değerlendirilir (Şekil 7).



Şekil 7: Endoskopide darlık görüntüsü

2.3.6 Üretra Darlıklarının Tedavisi

Üretra darlıklarının tedavisi en çok endoskopik ve açık cerrahi yöntemler kullanılmaktadır.

2.3.6.1 Endoskopik Tedaviler

Endoskopik tedaviler, uygun hastalarda açık cerrahi prosedürlerden önce tercih edilecek yöntemlerdir. Darlığın özelliklerine ve cerrahın tecrübesine göre seçilebilecek yöntem farklılık gösterir. Endoskopik tedaviler dilatasyon, direkt görüş ile internal üretrotomi, üretral stentler ve enjekte edilebilen medikal ajanları içerir.

a. Dilatasyon: Dilatasyon ile üretra darlığının tedavisi bilinen en eski üretra darlığı tedavisidir. Milattan önce 6. Yüzyıla dayanan eski Hindu yazıtlarında dilatasyon kateterlerini de içeren 200 adet cerrahi alet tanımlanmıştır (12). Üretral dilatasyonun amacı, üretra lümeninde mukozayı yırtmadan kademeli bir genişlemeye olanak sağlamaktır

(Şekil 4). Özellikle spongiofibrozisin yoğun olmadığı kısa darlıklarda tercih edilmelidir. Eğer spongiofibrozis yoğun ise girişim sonrası yeterli epitelizasyon gelişmez.

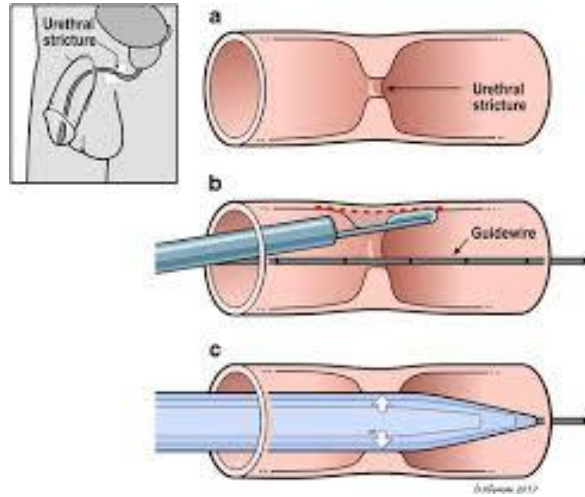
Yumuşak darlıklarda darlığın geçişe izin verdiği çapta bir üretral kateter yerleştirilir ve 20-22 French (Fr) çapa ulaşana kadar her gün kateter çapı arttırılır. Daha sonrasında hasta temiz aralıklı kateterizasyon yaparak üretral lümenin açık kalmasını sağlar (25).

Balon dilatasyonda bir kılavuz tel üzerinden şişirebilir balon dilatatör darlığın olduğu bölgeye gönderilerek şişirilir. Balon sadece 8 mm'ye kadar genişler ve normal bir üretranın kalibresi genellikle 10 mm olduğundan perforasyon riskinin düşük olduğu varsayılır (26). Balon dilatasyon tekniğinin uygulandığı eski çalışmalar, yaklaşık % 41'lik bir rekürrens oranı rapor etmişlerdir (27). Daha güncel bir çalışmada, vezikoüretral darlığı 30 atmosfer basınçta 30 Fr'ye kadar dilate eden yüksek basınçlı bir balon kateter kullanılıp, hastalar ortalama 24 ay takip edilmiş ve % 80 nüks izlenmemiştir (28).

Düz uçlu, eğri uçlu veya farklı materyallerden üretilmiş çeşitli bujiler ile kör olarak üretral lümenin dilatasyonu yapılabilir. Burada amaç küçük çaptan başlayarak takip eden bujilerle çapın büyütülmesi ve üretranın dilate edilmesidir. Mutlaka kayganlaştırıcı jel kullanılmalı ve dikkatli olunmalıdır. Darlık bölgesi görülmediğinden yanlış pasaj oluşumuna yol açabilir.

Dilatasyon yöntemlerinin birbiri ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü prospektif çalışma olmamasından ve benzer başarı oranlarından dolayı seçilecek dilatasyon yöntemi hekimin ve hastanın tercihinine bağlıdır.

b. Direkt Görüş ile İnternal Üretrotomi: Bu teknik ilk kez 1974 yılında Hans Sachse tarafından tarif edilmiştir (29). Günümüzde endoskopik darlık tedavisinde altın standart yöntemdir. Lokal, spinal veya genel anestezi altında üzerine soğuk bıçak monte edilmiş bir üretroskop ile girilerek darlık proksimaline kılavuz tel gönderilir ve darlık saat 12 yönünden normal mukazaya kadar kesilerek açılır. Saat 12 yönünden kesi yapılmasının uygun olmayacağı durumlarda saat 3, 6 veya 9 yönünden bu kesi yapılabilir. Üretra lümeni kesi ile genişletildikten sonra bir kateter yerleştirilerek bu kateter etrafında iyileşme dokusunun oluşması ve üretra lümeninin obstrükte olmaması sağlanır (Şekil 8).



Şekil 8: Direkt görüş ile internal üretrotomi ve buji dilatasyonu a. Üretral lümenin kalibresini azaltan darlık oluşumu. b. Darlık içinden bir kılavuz tel gönderilip internal üretrotom ile darlığın saat 12 yönünden kesilmesi. c. Bir kılavuz tel üzerinden darlığın buji ile dilatasyonu

Üretrotomi özellikle bulber üretrada kısa darlıklar için uygundur. Ancak darlık segmentinin uzun olması (>2 cm), pendilöz üretrada izlenmesi veya önemli spongiofibroz ile ilişkili ise yüksek başarısızlık oranlarına sahiptir (30). İnternal üretrotomi başarı oranları hasta seçimine, takip süresinin uzunluğuna, başarı ve nüksü belirleme yöntemlerine bağlı olarak % 8-80 arasında değişmektedir (31). 12 ayda tekrarlama riski, 2 cm'den kısa striktürler için % 40, 2-4 cm arasındaki striktürler için % 50 ve 4 cm'den uzun striktürler için % 80'dir (32). Her 1 cm ek striktür için, tekrarlama riskinin 1,22 oranında arttığı gösterilmiştir (32). Ortalama 98 aylık takip süresine sahip 224 hastalık bir seride, Pansadoro ve Emiliozzi, 1 cm'den kısa ve uzun darlıklar için tedavi başarı oranlarında sırasıyla % 71'e karşılık % 18 olarak bildirmiştir (31). Sık tekrarlayan internal üretrotomilerin ileride yapılacak olan üretroplastinin başarısını düşürdüğüne inanılmaktadır, ancak bu konuda karşıt görüşlü makaleler mevcuttur. Heyns ve meslektaşları, 1., 2. ve 3. üretrotomi ve dilatasyonlar sonrasında striktür gelişme oranlarını 24. ayda sırasıyla % 40, % 70, % 100 ve 48 ayda % 40, % 100, % 100 olarak bulmuşlardır (33). Dilatasyondan veya üretrotomiden sonra striktür rekürrensiyle ilişkili riskler, daha uzun (> 2 cm) striktürler, penil striktürler, TUR prostatektomiden sonra meydana gelenler ve daha önce endoskopik tedavi edilenleri içerir (34).

Üretrotomi sonrası ana komplikasyonlar perineal hematoma, üretral kanama ve irrigasyon sıvısının perispongiosal dokulara ekstrezyonudur. Saat 10 ve 2 yönünden yapılan derin kesikler nedeniyle, corpus cavernosum'a girme ve corpus spongiosum ile cavernosum arasında fistül oluşma ve erektil disfonksiyona yol açma riski de vardır. İnternal üretrotomi komplikasyonlarının derlendiği bir meta-analizde,% 6,5'lik genel bir komplikasyon oranı bulunmuştur; en sık görülen komplikasyonlar Tablo 1'de görülme sıklığına göre sıralanmıştır (35):

Tablo 1: Üretrotomiden sonra en sık görülen komplikasyonlar

KOMPLİKASYON	GÖRÜLME SIKLIĞI
Erektil disfonksiyon	%5
İdrar kaçıma	%4
Ekstrezyasyon	%3
İdrar yolu enfeksiyonu	%2
Hematüri	%2
Epididimit	%0,5
İdrar retansiyonu	%0,4
Skrotal abse	%0,3

Ayrıca üretrotomi soğuk bıçak yerine lazer ile de yapılabilmektedir. Bu yöntemde üretroskop içinden geçirilen prob ile skar dokusu kesilerek normal üretraya ulaşılır. Nd:YAG, Ho:YAG, argon ve eksimer lazer kullanılabilir. Birçok çalışmada lazer ve soğuk bıçak üretrotomi karşılaştırılmış ve sonuçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (36). Ancak soğuk bıçak insizyonunun lazer insizyonu üzerindeki diğer bir yararı, taktile geri bildirim alabilmektir. Böylelikle fibrotik doku belirlenir ve agresif bir insizyondan kaçınılmış olur.

“Cut to the light” yönteminde, darlığın proksimali üretral meadan girdiğimizde direkt olarak görülemez. Mesaneye perkütan akses ile girilen bir fleksible sistoskop ile darlığın proksimaline gelinir ve üretrotom ile fleksible sistoskopun ışığı görülerek bu yönde kesi yapılır.

c. **Üretal Stentler:** Bu yöntem, anestezi alamayacak veya üretra darlığı için diğer girişimlerin uygun olmadığı hastalara önerilmektedir. Yalnızca cerrahi adayı olamayacak hastalara uygulanmalıdır. Sık tekrarlayan darlığı olan ve anestezi alması uygun olmayan hastalarda palyatif olarak kullanıma uygun, geçici ve kalıcı stentler mevcuttur. Stent yerleştirilmesindeki genel teknik, stentin yerleştirileceği darlık bölgesinin dilate edilmesi ve endoskopik olarak yerleştirilmesi esasına dayanır.

İlk olarak geçici stent olan Urocoil, daha sonra kalıcı stent olan Urolume ve en son olarak da nitinolden oluşan geçici stent Allium tanımlanmıştır. Ancak uygulama kolaylığına rağmen perineal ağrı, stent migrasyonu, stent tıkanıklığı (doku hiperplazisi veya enkurüstasyon nedeniyle), idrar kaçırma ve enfeksiyon gibi yüksek komplikasyon oranları nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir (37). Stent uygulaması, girişim öncesi cerrahın olası yarar/zarar oranına göre tercih etmesi gereken bir işlemdir.

d. **Medikal Ajanlar:** Son zamanlarda üretra darlığında fibrozisi önlemek için medikal ajanların kullanımı gittikçe artmaktadır. Oral olarak kullanılan ve darlık bölgesine enjekte edilen ajanlar ile yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Nagler, spesifik bir kolajen tip 1 sentez inhibitörü olan halofuginon üzerinde çalışmış ve lokal veya oral halofuginonun striktür formasyonunu ve kolajen a1 gen ekspresyonunu önlediğini ve kolajen içeriğini azalttığını göstermiştir (7). Tavşanlarda üretra darlığı üzerine yapılan bir çalışmada rapamisinin fibroblast proliferasyonunu ve kollajen ekspresyonunu inhibe etmede etkili olduğu gösterilmiştir (38). Metalloproteinaz-1, travmatize edilmiş bölgede daha düşük kolajen konsantrasyonunu indüklediği bildirilen başka bir ajandır ve üretral açıklığı korumak için kullanılmıştır (39).

Mitomisin C ve triamsinolon, üretra darlığının medikal tedavisinde üzerinde en çok çalışılmış ajanlardır. Mitomisin C, Streptomyces Caespitosus'tan türetilmiş bir alkilleyici antineoplastik antibiyotiktir. Adenin ve guanin arasındaki DNA'yı çapraz bağlayarak DNA sentezini inhibe eder. Hücre döngüsüne özgü değildir ve hücrel RNA ve protein sentezini baskılar. Bu şekilde, fibroblastların ve epitel hücrelerinin çoğalmasını önleyerek ve kollajen sentezini önleyerek iyileşme sürecini geciktirir (40). İlk olarak 2007'de Mazdak

ve ark. üretral submukozanın içine mitomisin C (MMC) enjekte etmiştir ve 6. ayda yapılan kontrollerde MMC enjeksiyonlu hastalarda rekürrens oranı %10 iken sadece internal üretrotomi yapılan hastalarda bu oran %50 olarak bulunmuştur (10). Ayyıldız ve ark., sıçanlarda travmatize edilmiş üretraya mitomisini topikal olarak uygulayarak üretral skar oluşumunu önlemedeki MMC'nin etkinliğini değerlendirmiştir ve histopatolojik incelemerde doz bağımlı olarak fibrozisi önlediği sonucuna ulaşmıştır (41).

Triamsinolon, kolajen sentezini inhibe ederek fibrozis oluşumunu azaltır. Kolajenaz üretimini artırır ve kolajenaz inhibitörlerinin seviyesini düşürür. Literatürde bilinen ilk çalışma, triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile kombine ve sadece üretrotomi yapılan randomize edilmiş 149 hastadan oluşuyordu, üretrotomi grubunda rekürrens oranı % 19,4, steroid grubunda % 4,3 rekürrens saptanmıştır (42). Üretrotomi sonrası kortikosteroid enjeksiyonu ve irrigasyonunun değerlendirildiği iki randomize ve iki randomize olmayan dört çalışmanın üçü, sadece 2 cm'den küçük darlıklarda kortikosteroid verilmesinin ek avantajını göstermektedir (43-46).

Bir diğer çalışmada Fu ve arkadaşları tavşan modelinde in vitro üretra travmatizasyonu ile üretra darlığı oluşturup intraüretral dosataksel irrigasyonu ile üretral fibrozis oluşumunu sınırlamayı başarmıştır (47).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda antifibrotik etkisi gösterilen hyalüronik asidin insanlarda bu etkisini gösteren sınırlı veri mevcuttur. Bir randomize kontrollü çalışmada direkt görüş ile internal üretrotomiden sonra hyalüronik asidin ve karboksimetilselülozun üretral uygulamasının etkisi incelenmiştir (46). Deney grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bir nüks oranı (% 9,4 ve % 22,9) olduğu sonucuna varılmıştır.

DVIU'dan sonra striktür nüksünü azaltmak için aynı anda 3 ilacın da enjeksiyonunun yapılması önerilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırılmayan bir çalışmada, bulbar ve penil üretral darlıkları olan 103 hastaya 40 mg triamsinolon, 2 mg MMC ve 3000 internasyonal ünite (IU) hyalüronik asit karışımı enjekte edilmiştir. Bu prosedürün ardından, darlıklar ortalama 14 ay takip edilmiş ve vakaların% 19,4'ünde (3-18 ay arasında) nüks saptanmıştır (48).

İnternal üretrotomiyi takiben Botoks enjeksiyonunun 3 hastada kısa takipte ılımlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (9). Bunun yanı sıra Peyronie hastalığında fibrotik plakların çözünmesi için enjekte edilebilir bir ajan olan Clostridium Histolyticum

Kollajenazı, 22 sıçandan oluşan üretral darlık modelinde kollajen ekspresyonunda ve fibroziste azalma göstermiştir (49).

Hayvan modellerinde ayrıca üretral darlıkların topikal bevacizumab ve 5-fluorourasil ile tedavisinin umut verici erken sonuçları olduğu bildirilmiştir (50).

Nikolavsky ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada tavşan üretra darlığı modelinde üretraya sıvı bukkal mukoza enjekte edilmiştir (51). Sonuç olarak sıvı mukoza enjekte edilen grupta endoskopik olarak darlıkta rezolüsyon ve retrograd üretrografileerde üretra kalibresinde kontrol grubuna göre anlamlı artış bulmuşlardır.

2.3.6.2 Cerrahi Tedaviler

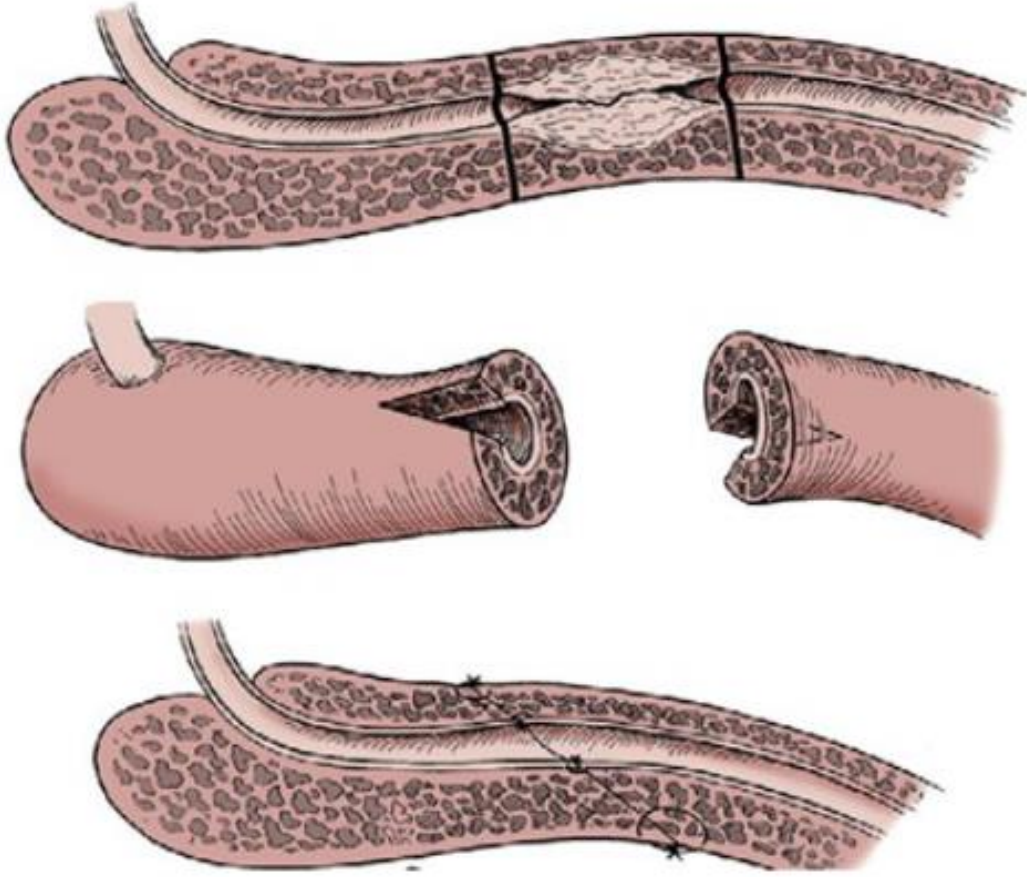
Endoskopik girişimlerin uygun olmadığı veya başarısız endoskopik girişimler sonrası açık cerrahi prosedürler sıklıkla tercih edilir. Günümüzde tanımlanmış bir çok cerrahi yöntem mevcuttur. Anterior ve posterior üretra darlıklarında uygulanan cerrahi yöntemler farklıdır. Seçilecek yöntem darlığın ve hastanın özelliklerine göre de değişebilir.

Anterior üretra darlıklarında tercih edilen yöntemler; meatotomi, eksizyon ve primer anastomoz (EPA), non-transecting üretroplasti, yama veya greftler ile üretroplasti ve çok aşamalı üretroplastidir. Posterior darlıklarda, yöntemler anterior darlıklara benzemekle birlikte dokunun ortaya çıkarılması ve cerrahi daha zordur.

2.3.6.2.1 Anterior Üretra Darlıklarında Açık Cerrahi Tedaviler

a. **Meatotomi:** Özellikle dilatasyona dirençli ve fibrotik meatal stenozlarda kullanılan bir yöntemdir. Mea ventral hattan darlığın proksimaline geçinceye kadar kesilerek açılır ve üretra mukozası ile glans cildi arası sütüre edilir. İşlem sonrası kısa süreli kateterizasyon uygulanabilir.

b. **Eksizyon ve Primer Anastomoz:** 2 cm ve altındaki bulböz üretra darlığı olan sağlıklı erkekler için etiyoloji veya önceki tedaviye bakılmaksızın en iyi tedavi olarak düşünülmektedir (52). Teknikteki amaç fibrotik üretranın çıkarılması ve kalan sağlıklı üretra uçlarının birbirine anastomoz edilmesidir (Şekil 9).



Şekil 9: Darlığın eksizyonu ve sağlam üretra uçlarının birbirine anastomozu

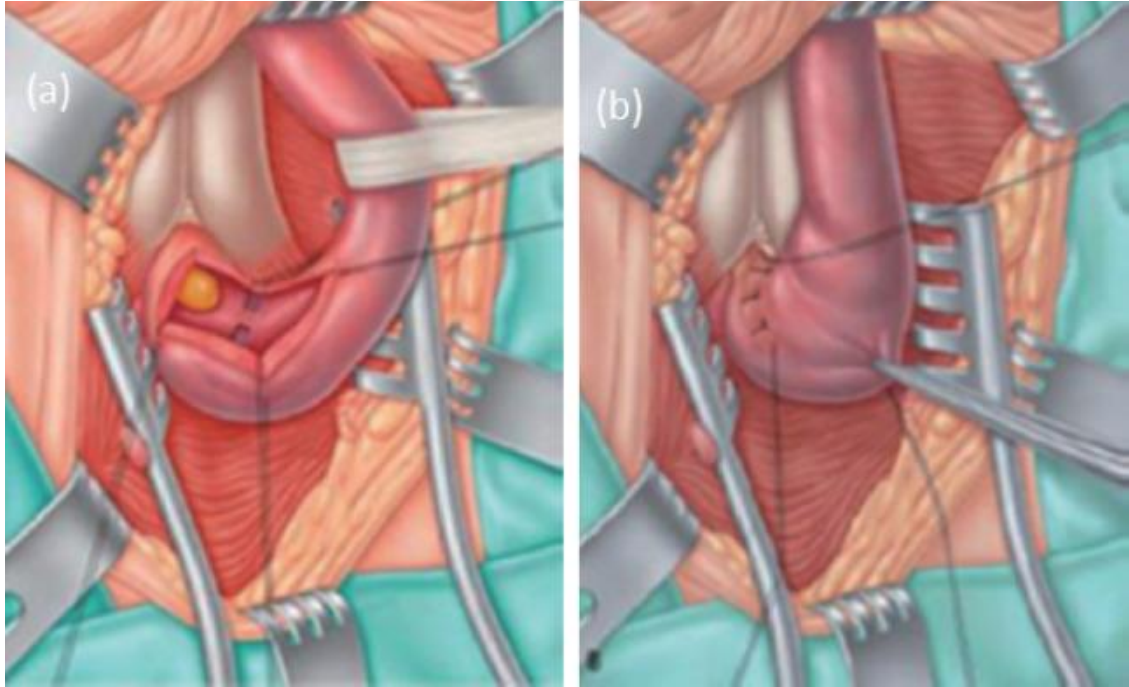
Daha önce yapılmış çalışmalarda başarılı cerrahi için optimal darlık uzunluğu üzerine farklı yorumlar mevcuttur. Genel kabul gören uzunluk 2cm'dir. Guralnick ve Webster, 1 cm'lik darlık uzunluğunu EPA için bir sınır olarak önermektedir (53). Bunun arkasındaki mantık, 1 cm darlık uzunluğunun eksize edilmesinden ve 1 cm proksimal ve distal sağlıklı üretranın spatüle edilip anastomoz edilmesinden sonra, total çıkan dokunun 2 cm olmasıdır. Morey ve Kizer, proksimal bulbar darlığı 5 cm'ye kadar olan genç erkeklerde, EPA ile % 91'lik bir başarı oranının elde edilebileceğini bildirmiştir (54). Proksimal darlıklarda üretranın serbestlenme kolaylığından ve elastikiyetinden dolayı daha uzun darlıklar tedavi edilebilir. Burada dikkat edilecek nokta üretral kısalmaya bağlı kordi oluşabileceğidir. EPA'nın bir diğer olumsuz sonucu ise özellikle 2-5cm'lik darlıkların cerrahisi sonrası gelişebilecek erektil disfonksiyondur (55).

Uluslararası Üroloji Derneği / Uluslararası Ürolojik Hastalıklar Konsültasyonu'nun (International Consultation on Urologic Diseases [SUI/ICUD]) yayınladığı primer

anastomoz uzlaşısı metnine göre başarı oranları %84-100 arasında değişmektedir (56). Direkt görüş altında internal üretrotomi ile tekrarlayan bulbar darlıklarda % 39-73'lük bir başarı oranı elde edilirken EPA ile bu oranın %90 ve üzerinde olması bu tekniğin ne kadar etkili olduğunu göstermektedir (31).

Operasyon sonrası yan etkileri; erektil disfonksiyon, kordi, enfeksiyöz komplikasyonlar ve üriner inkontinans olabilir. Eretil fonksiyon hastanın yaşı, darlık uzunluğu, yeri ve rekonstrüksiyon yönteminden etkilenebilse de, EPA üretroplastisinden sonraki uzun vadeli cinsel işlev bozukluğu oranı çok düşük ve ağırlıklı olarak geçici görünmektedir (56).

c. **Non-Transecting Üretroplasti:** Andrich ve Mundy, yakın zamanda ventral spongiozumun intakt bırakılıp üretra mobilizasyonunu takip eden dorsal striktürotomi esasına dayanan non-transecting üretroplasti tekniğini tanımlamıştır (31) (Şekil 10). Bu yöntemle korpus spongiozum tam tabaka kesilmediği için doku kanlanmasının sağlam bir şekilde sürdürülmesi sağlanmaktadır. Doku kanlanması bozulmadığı ve üretra boyu çok kısalmadığı için erektil disfonksiyon ve kordi görülmesi daha düşük ihtimaldir. Ancak tam kat spongiofibrozisi olan hastalarda bu yöntem uygun değildir.



Şekil 10: Non-transecting üretroplasti. a. Dorsal striktürotomi ve b. üretranın enine kapatılması

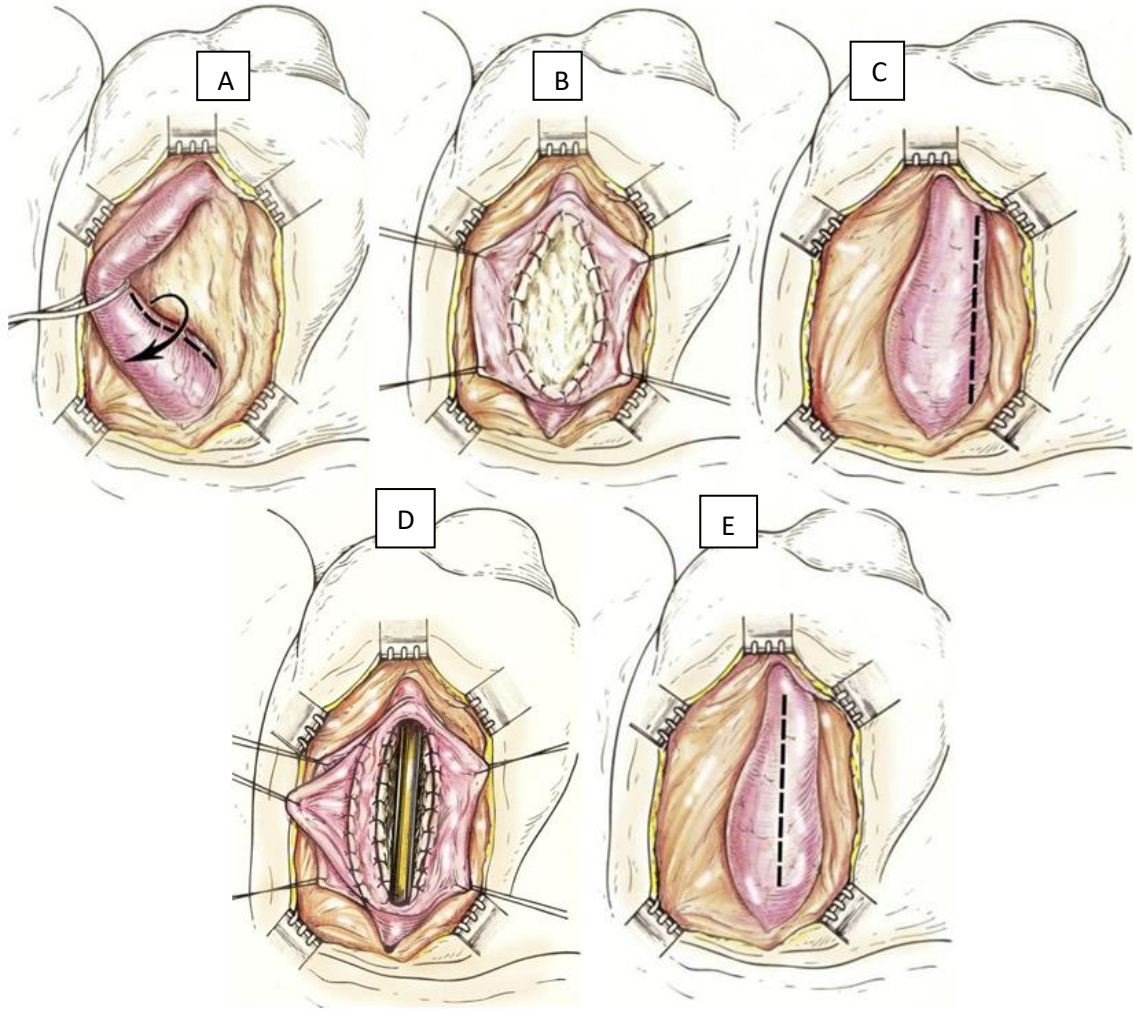
d. **Yama Veya Greftler İle Üretroplastisi:** Substitusyon (Yama) üretroplastisi, doku transferi kullanarak yapılan yöntemlerdir. Uzun veya komplike bulbar uretra darlıkları, penil uretra darlıkları gibi primer anastomozun mümkün olmadığı durumlarda substitusyon uygulanmalıdır. Substitusyon için flap ya da greft kullanılabilir. Yama olarak komşu dokulardan kendi damarları ile beraber kaydırılan dokulara, flap adı verilir. Greft ise vücutta başka bir yerden (ağız içi, deri vb) alınan ve kanlanmasını taşıdığı bölgeden temin eden dokulardır.

Yama uygulaması genellikle tek seansta gerçekleştirilir. 1968'de Orandi, İngiliz Ürolojik Cerrahlar Birliği toplantısında inversiyon deri grefti ile tek aşamalı üretroplastisi deneyimini sundu (57). On yıldan uzun bir süre sonra Quartey, uretral rekonstrüksiyonda vaskülerize flepler olarak distal penis veya prepisyum cildi kullanma tecrübesini yayınladı (58). 1993 yılında McAninch, distal penis derisinden dairesel bir fasyokutanöz flep kullanan modifiye bir tekniği tanımladı (59). Bu yöntemin uzun dönem sonuçlarının yarımlandığı bir çalışmada 10 yıllık başarı oranı %79 olarak saptanmıştır (60). BXO gibi sklerotik cilt hastalığı olanlarda ciltten çevrilen flepler fibrozise uğrayabileceği için tercih edilmemesi gereken bir yöntemdir.

Greft olarak skrotal veya ekstragenital deri, mesane mukozası, kolon mukozası, bukkal ve linguinal mukozalar kullanılmıştır. Greft olarak mesane epiteli kullanımı ilk Memmelaar tarafından tanımlansa da ve modern anlamda Ransley ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (61, 62). Kolonik mukozal greftler hem rektum hem de sigmoid mukoza kullanılarak uygulanmıştır (63, 64). Göreceli yüksek nüks ve sakkülasyon oranları nedeniyle, bu tür dokular günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Oral greftler, kısa alınabilme süreleri, cilt gibi kıl kökü içermemesi, düşük morbidite, dayanıklılık ve mükemmel başarı oranları sayesinde üretroplastide kullanılan en yaygın greft türü haline gelmiştir. Oral mukozal greftin hedef bölgeleri bukkal, lingual ve labial alanlardır. Bunlardan bukkal mukoza erişilebilir en büyük yüzey alanına sahiptir. İngiliz cerrah Graham Humby uretral rekonstrüksiyonda başarılı bir şekilde bukkal mukozayı kullanan ilk kişi olarak nitelendirmesine rağmen, ilk olarak Rus ürolog Kirill Sapezhko tarafından 1894 yılında tarif edildi (65). Sonra Humby 1941 yılında, hipospadias onarımı için bukkal mukozayı kullanan bir teknik açıkladı (66). Teknik, 1980'lere ve 1990'lara kadar geniş bir kabul görmedi. 1996'da Barbagli bukkal mukozal greft kullanıp tek seanslı olarak uretra dorsal tarafına yerleştirerek kendi üretroplastisi (dorsal on-lay bukkal mukozal greft) tekniğini tanımladı (67). Daha sonra Asopa bu tekniği modifiye edip

üretra dorsaline değil ventraline insizyon yaparak aldığı bukkal mukozal grefti üretral zemine yapıştırarak kendi tekniğini tanımladı (68). En son olarak 2008 yılında Palminteri aldığı mukozal grefti kombine olarak dorsal in-lay ve ventral on-lay uygulayarak yeni bir teknik tanımladı (69). Bunların yanında Barbagli ve ark. yaptıkları çalışmada grefti lateral on-lay olarak da uygulamıştır (70). SUI/ICUD tarafından bildirilen uzlaşma metninde bu tekniklerin uzun dönem başarı oranları %86-90 arasında değişmektedir (71). Tüm bu yöntemler şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11: Greft üretroplastiler A. Dorsal on-lay, B. dorsal in-lay, C. lateral on-lay, D. dorsal in-lay ve ventral on-lay, E. ventral on-lay üretroplastisi

e. **Çok Aşamalı Üretroplasti:** Uzun, fazla sayıda, sık tekrar eden ve daha önce ameliyat edilmiş, anastomozun mümkün olmadığı olgularda uygulanır. Tek aşamalı onarımın yerine bu tip hastalarda iki aşamalı onarım daha iyi sonuçlar vermektedir (72). Birinci aşamada, üretra üzerine bir on-lay greft yerleştirilir ve üretra açık bırakılıp geçici bir perineal üretrostomi yapılır. İkinci aşamada ise tubülerizasyon tamamlanır. Kompleks penil darlığı olan hastalarda iki aşamalı üretroplastinin uygulandığı çok merkezli bir çalışmada uzun dönem başarı oranı %89,5 olarak saptanmıştır (73).

2.3.6.2.2 Posterior Üretra Darlıklarında Açık Cerrahi Tedaviler

Ameliyatta yüksek litotomi pozisyonu tercih edilir. Bu pozisyon güvenlidir, membranöz ve prostatik uretranın çok iyi görüntülenmesini sağlar. Meatustan uretraya yerleştirilen buji veya kateter ile darlık yeri tespit edilir ve lamda (λ) şeklinde perineal insizyon tercih edilir. Bulber üretra diseke edilerek darlık ve skar dokulu bölge çevre dokudan iyice serbestleştirilir. Sistostomi traktından yerleştirilen endoskop veya eğri buji ile proksimal üretra hissedilerek serbestleştirilir. Darlık olan üretra bölümü ve çevre fibrotik doku çıkartılarak sağlam distal ve proksimal üretra açığa çıkartılır. Bu noktadan sonra uygulanacak üretroplasti tipine karar verilir.

2.3.6.2.3 Panüretral Darlıklarda Açık Cerrahi Tedaviler

Panüretral darlık, uretranın meatustan en proksimale kadar olan uzunluğunu içerir. Günümüzde panüretral darlıkların görülme sıklığı artmaktadır (16). Hindistanda, panüretral darlıkların çoğu BXO'dan kaynaklanmakta iken gelişmiş ülkelerde daha çok iyatrojenik nedenlere bağlıdır. İyatrojenik nedenler arasında üretral kateterizasyon, sistoüretroskopi, TUR ve önceki üretral cerrahi sayılabilir (74).

Panüretral darlık görülen hastalarda Johanson'un iki aşamalı üretroplastisi kullanılabilir. İlk aşamada darlık izlenen üretra açılıp iyileşmeye bırakılır ve 4-6 ay sonra bir cilt flebi kullanılarak üretra ikinci seansta kapatılır.

İlk olarak Kulkarni ve arkadaşları, perineal bir insizyon yoluyla oral mukoza grefti kullanarak tek aşamalı üretroplastisinin öncü bir tekniğini yayınlamışlardır (75). Bu yöntemde yapılan bir perineal insizyonla üretra boylu boyunca serbestlenip penis insizyon içine invajine edilir. Bir oral mukozal greft penil ve bulbar uretrayı kapsayacak şekilde dorsale yerleştirilirken bir diğer oral mukozal greft meatotomi yapılarak anterior üretra dorsoline yerleştirilir.

2.3 Kolşisin

2.3.1 Tarihçe

Kolşisin, en çok bir menekşe çiçeği olan *Colchicum Autumnale*'de, ayrıca çeşitli bitki türlerinde de bulunan alkaloid bileşiğidir (Şekil 12). Zambak ailesinin bir üyesidir ve yabani safran, sonbahar çiğdemi ve “mort au chien”(köpeklere ölüm), “bulbus agrestis” (yabani ampul) gibi çeşitli takma adlarla bilinir. Kolşisin tohumlarında, çiçeklerde ve bitkinin soğanında bulunur.

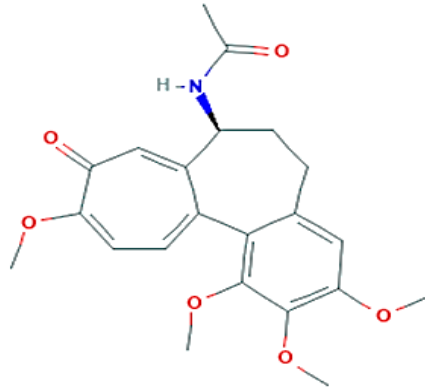


Şekil 12: *Colchicum Autumnale* çiçeği

Colchicum autumnale, eski Mısır'ın Ebers papirüsünde (M.Ö. 1500) açıklanan 700 şifalı bitkiden biridir (76). Aristoteles'in öğrencisi olan ve “botaniğin babası” olarak adlandırılan Theophrastus (yaklaşık M.Ö. 371-287), bitkilere yaptığı incelemelerde, kolşisini geç etkili ölümcül bir zehir olarak tanımlamıştır (77). Roma lejyonlarında görev yaparken, 1. yüzyılda bir Yunan botanikçi ve doktor olan Dioscorides, gelecek 15 yüzyıl boyunca otoriter referans olarak hizmet verecek olan başyapıtı *De Materia Medica* (tıbbi malzemeler konusunda) için eski dünyanın dört bir yanından bitki toplamıştır. Kolşisinin toksik etkilerini açıklayan Dioscorides kolşisin hakkında bilinen ilk yazılı metnin sahibidir (78). M.S. 6. yy'da Tralles'li Alexander tarafından ilk kez eklem ağrıları için kullanılmıştır. Batı tıbbındaki kolşisinin yükselişi, esas olarak, Avusturyalı hekim Baron Anton von Störck'e (1731-1803) ve Fransa kralı askeri subayı Nicolas Husson'a kadar gider. Störck, ilacı gut hastalığının tedavisinde değil ödem gelişen hastalarda diüretik etkisinden dolayı kullanmıştır. 1783 yılında Husson, gut için “Eau Medicinale” adlı gizli bir reçete geliştirmiştir ve bu reçetede ana ilaç olarak kolşisini kullanmıştır. 1820'de,

Fransız eczacıları Pierre-Joseph Pelletier ve Joseph Bienaimé Caventou, kolşisinin alkaloid bileşimini izole eden ilk kişiler olmuşlardır. Kolşisinin moleküler yapısı 1955’de Corrodi ve Hardegger tarafından tanımlanmıştır.

Kolşisinin azotu halka dışındadır ve bir asetamid teşkil eder. Bu asetamid grubu 4 tane metoksil taşıyan benzosikloheptana, tropolan halka sisteminde sikloheptana bağlı olarak bulunur (Şekil 13). Burada tropolan bir keton grubu taşıyan 7 üyeli ve doymamış bir halkadır. 4 metoksil grubunun 3’ü benzen biri tropolan halkasına bağlanmıştır. Kolşisin parlak sarı pullar veya toz halindedir. Erime noktası 142-150° C dir. Işığa dayanıksızdır (79).



Şekil 13: Kolşisinin kimyasal yapısı

2.3.2 Genel Özellikler Ve Etki Mekanizması

Kolşisin birçok mekanizma ile vücutta etki göstermektedir. Bu mekanizmalar: tubulin bozulması ile anti-mitotik etki, immün sistem üzerine etki, nötrofil üzerine etki (nötrofil kemotaksisi, adezyonu, mobilizasyonu, toplanması ve nötrofilden superoksit ürünlerinin inhibisyonu), NALP3 inflamatuvar ve doğal immün yanıtların inhibisyonu, antijen sunumunun stimülasyonu ve anti-fibrotik ve kardiyovasküler koruyucu etkilerdir (80).

2.3.2.1 Tubulin Bozulması İle Anti-Mitotik Etki

Mikrotübüller, hücre şeklinin korunması, hücre içi taşıma, sitokin ve kemokin salgılanması, hücre göçü ve iyon kanallarının ve hücre bölünmesinin düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlemlerde görev alır. Kolşisinin en çok bilinen terapötik etki mekanizması, tubulinlere bağlanma kapasitesidir. Bu sayede mikrotübüllerin birleşmesini

ve polimerleşmesini engellemektedir. Kolşisin, metafazdaki mitotik hücreleri bloke eden klasik bir anti-mitotik ilaçtır. Çözünür tübülüne, tübülün-kolşisin komplekslerine zayıf olarak geri dönüşlü bir şekilde bağlanır. Daha sonra mikrotübül polimerinin uzamasını önlemek için mikrotübüllerin uçlarına bağlanır. Düşük konsantrasyonlarda kolşisin, mikrotübül büyümesini durdurur. Daha yüksek konsantrasyonlarda, mikrotübül depolimerizasyonunu artırır. Kolşisinin diğer etkileri, kanser hücresi göçünün ve metastatik potansiyelin inhibisyonu, Rho / Rho efektör kinaz (ROCK) / miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) yolunun inhibisyonu, anjiyogenezin inhibisyonu, mitokondriye adenosin trifosfat (ATP) akışının sınırlandırılması, sistein bağımlı aspartat yönlendirmeli proteazlar (kaspazlar) ve sitokrom-c salınımına neden olarak apoptotik hücre ölümüdür (81-84). Kolşisin ayrıca, özellikle mikrotübüllerin bozulmasına ve lökositlerin hücrel fonksiyonlarına bağlı olarak anti-enflamatuar etkilere sahiptir.

2.3.2.2 İmmün Sistem Üzerine Etki

Kolşisin, NACHT-LRRPYD içeren protein 3 (NALP3) inflamasyonların ve interlökin (IL) 1 β işleme ve sekresyonunun inhibisyonuna ek olarak nötrofil kemotaksisi, adezyonu ve mobilizasyon inhibisyonu ve süperoksit üretimi ile immün sistemi baskılayıcı etkiye sahiptir(85). Bu etkileri ile inflamasyon başlamasını geciktirir ve ilerlemesini azaltır.

Ayrıca T hücreleri üzerine yaptığı etki sonucu doğal ve kazanılmış immün yanıtı baskılama özelliği vardır.

2.3.2.3 Nötrofil Üzerine Etki

İn vitro, 0.1 nanomolar (nM) kadar düşük konsantrasyonlarda kolşisin, nötrofil kemotaksisini ve monosodyum urat kristallerinin (MSU) fagositozundan sonra nötrofil lizozomlarından glikopeptit kristalinden üretilmiş kemotaktik faktörün (CCF) salınmasını inhibe eder (86). Son zamanlarda, kolşisinin, makrofajlar, monositler, nötrofiller, miyeloid ve plazmasitoid dendritik hücreler tarafından eksprese edilen miyeloid inhibitör C-tipi lektin benzeri reseptörün (MICL) düzenlenmesi yoluyla inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (87).

Mikrotübül depolimerizasyonu yoluyla kolşisin, nötrofilin adezyonunu ve inflame dokulara toplanmasını engeller. Nano-konsantrasyonlarda (% 50 inhibitör konsantrasyon, 3 nM IC50) veya profilaksi olarak kullanılan tipik dozlarda, kolşisin, E-selektinin endotel hücre yüzeyleri üzerindeki dağılımını değiştirir ve nötrofillerin adezyon özelliğini ortadan

kaldırır. Daha yüksek mikro konsantrasyonlarda (IC50 = 300 nM), kolşisin, nötrofil adezyon moleküllerinin (L-selektin) deskuamasyonuna neden olur ve daha fazla nötrofil alımını önler (88). Kolşisinin, tirozin fosforilasyonunun seçici inhibisyonu ile kristal kaynaklı nötrofil aktivasyonunda nötrofil adezyonu ve mobilizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (89).

Kolşisin, selektif olarak nötrofiller tarafından MSU kaynaklı süperoksit üretimini baskılar; bu etkiye, mikrotübüllerin inhibisyonu aracılık eder (89). Ayrıca kolşisinin, nötrofillere kalsiyum (Ca⁺²) akışını azaltarak oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (90).

2.3.2.4 NALP3 İnflamatuvar Ve Doğal İmmün Yanıtların İnhibisyonu

MSU ve kalsiyum pirofosfat dihidrat kristallerinin (CPPD), ayrıca kriyopirin inflamatomu olarak da bilinen NALP3'ü spesifik olarak aktive ettiği gösterilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda kolşisin, kaspaz-1 aktivasyonundan ve IL1 ve IL18 oluşumu ve salıverilmesinden sorumlu olan MSU kaynaklı NALP3 enflamasomlarını baskılar (91). MSU kaynaklı NALP3 inflamatuvar aktivitesinin baskılanması, terapötik olarak kullanılanlardan çok daha yüksek dozlarda meydana gelir. Ancak nötrofildeki kolşisin konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun 16 katından fazla olabilir ve böylelikle düşük dozlarda bile etki sağlanabilir (92). Bu mekanizmalar üzerinden NALP3 inhibisyonu yaparak inflamatuvar sitokin salınımını baskılar ve inflamasyonun engellenmesinde görev alır. Kolşisin ile profilaktik tedavi, nükleer faktör kB (NF-kB) veya kaspaz-1'i hedefleyerek hücre içi sinyal yollarını bloke ederek doğal inflamatuvar yanıtı da düzenler (93).

2.3.2.5 Antijen Sunumunun Stimülasyonu

Nispeten düşük konsantrasyonlarda (3 ug / ml), farelerde kolşisin, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını, sitokin oluşumunu ve antijenin allojenik saf CD4 (+) lenfositlere sunulmasını teşvik eder (94). Kolşisinin bu etkisi daha sonra yapılan çalışmalarda insan dendritik hücrelerinde de gösterilmiştir (95).

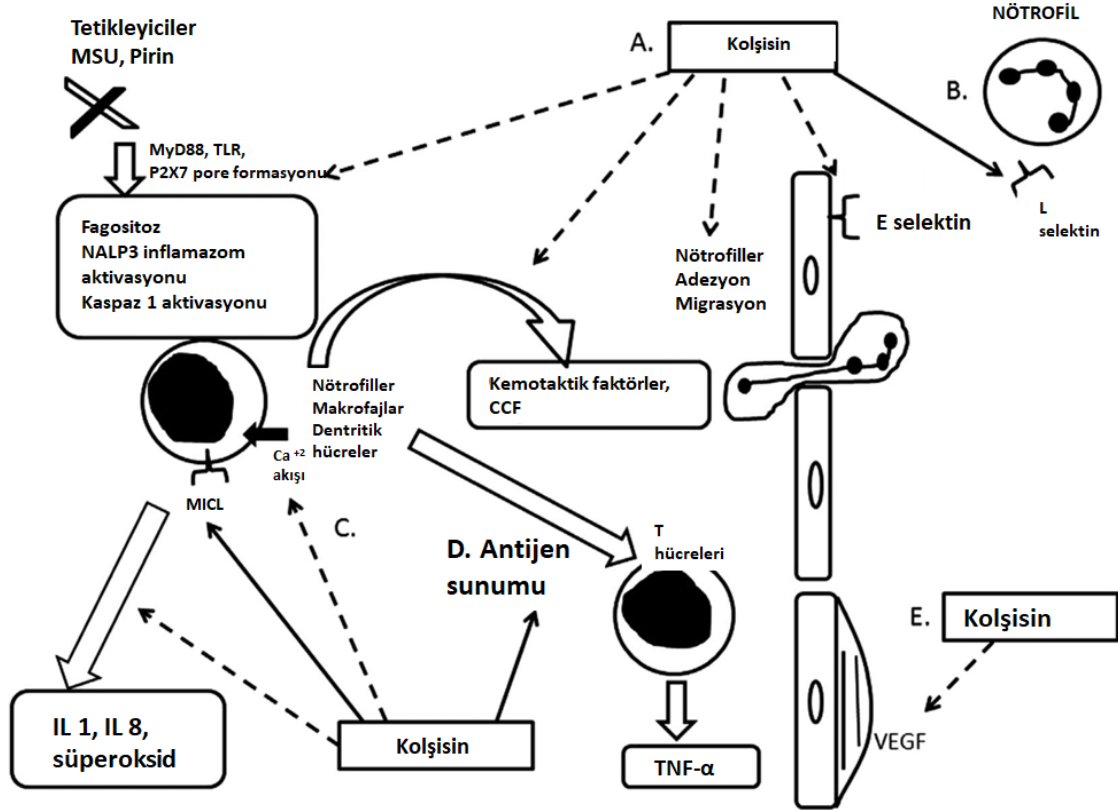
2.3.2.6 Anti-Fibrotik Ve Kardiyovasküler Koruyucu Etki

Siklosporin nefrotoksitesinin gösterildiği bir rat modelinde, kolşisin, B-hücreli lenfoma 2 ekspresyonunu ve kaspaz-3'ün baskılanmasını sağlamış, böylece renal hücrede apoptozun baskılanmasını uyararak tübülointerstisyel fibrozisi inhibe etmiştir (96). Bazı diğer çalışmalarda da rat modelinde kolşisinin çeşitli organlarda fibrozis üzerine etkili

olduğu gösterilmiştir. İnsan akciğer fibroblastlarını kullanan bir in vitro çalışmada kolşisin, myofibroblast farklılaşmasını inhibe ederek fibrozisi önlemiştir (97).

Kolşisin ile tedavi edilen ailevi akdeniz ateşi hastalarının endotel disfonksiyonu ve β -tromboglobülin ve ortalama trombosit hacmi gibi kardiyovasküler risk belirteçlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (98, 99).

Kolşisinin yaptığı etkiler Şekil 14'da şematize edilerek özetlenmiştir.



Şekil 14: Kolşisinin etki mekanizması (100). Kolşisinin ana anti-enflamatuar etki mekanizmalarının özeti. Kesik çizgiler inhibe edici aktiviteleri, devamlı çizgiler ise stimüle edici aktiviteleri göstermektedir. A. Kolşisin doğal bağışıklığın aktivasyonunu, NACHT-LRRPYD ihtiva eden protein 3 (NALP3) inflamatom aktivasyonunu, Kaspaz 1 aktivasyonunu inhibe eder, nötrofillerden CCF salınımını ve daha sonra nötrofil toplanmasını inhibe eder. B. Düşük konsantrasyonlarda, kolşisin, endotelial hücreler üzerinde E-selektin ekspresyonunu inhibe eder ve nötrofil adezyonunu önler. Yüksek konsantrasyonlarda kolşisin, L-selektinin nötrofillerden dökülmesini teşvik eder ve daha fazla nötrofil toplanmasını önler. C. Kolşisin, nötrofil aktivasyonunu ve IL 1, IL8 ve süperoksit salınımını inhibe eder. D. Kolşisin, dentritik hücrelerin antijen sunan hücrelere maturasyonunu stimüle eder. E. Kolşisin vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve endotel proliferasyonunu inhibe eder.

2.3.3 Farmakodinamik Ve Farmakokinetik Özellikleri

Kolşisinin piyasada mevcut olan şekli oral formudur. Oral yolla alındıktan sonra jejunum ve ileumdan % 25–50 oranında emilir. Biyoyaralanımı %45’dir ve %39 oranında proteinlere bağlı olarak bulunur. Hepatik CYP3A4 ve glukorinidasyon ile metabolize olur. Oral alımda plazma pik zamanı 0,5-3, eliminasyon yarı ömrü 27-31 saattir. İdrarla %40-65’i değişmemiş olarak atılır. Diğer atılım yolları safra, enterohepatik dolaşım ve p-glikoprotein pompadır.

2.3.4 Terapötik Endikasyonları

Kolşisinin FDA onaylı olarak kullanıldığı yalnızca 2 hastalık vardır. Bunlar gut ve ailevi akdeniz ateşidir. Bunların haricinde osteoartrit, Behçet hastalığı gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde ve primer biliyer siroz, tekrarlayan perikardit, yaygın püstüler psoriasis, dermatitis herpetiformis, nekrotizan vaskülit, skleroderma, Sweet Sendromu, tekrarlayan aftöz stomatit, amiloidoz, idiopatik pulmoner fibrozis, lökositoklastik vaskülit, dermatomiyozit gibi bir çok çeşitli hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (80).

Kolşisin, üroloji pratiğinde Peyronie hastalığında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada 85 peyronie hastasına oral kolşisin verilmiş ve ağrı, penil deformite ve plak boyutu parametrelerinde düzelme sağlandığı görülmüştür (101). Bunun yanında Sinanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı 84 hastalık bir çalışmada endoskopik internal üretrotomi yapılan hastaların bir bölümüne oral kolşisin bir bölümüne plasebo verilmiş. Oral kolşisin alanlarda üretra darlığı rekürrensının anlamlı derecede az olduğu gözlenmiştir (102).

2.3.5 Yan Etkileri

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem (GİS) üzerinedir. İlaç kullananların %10’undan fazlasında görülür. GİS yan etkilerinden en sık olan diyaredir. Bunu bulantı ve kusma, karın ağrısı izler. Orta sıklıkta (%1-10) görülen yan etkileri halsizlik, baş ağrısı, gut atağı, abdominal kramp ve faringolaringeal ağrıdır. Daha nadir (<%1) izlenen, vaka sunumu olarak görülen yan etkileri de mevcuttur. Bunlar: Alopesi, aplastik anemi, azospermi, kemik iliği depresyonu, dermatit, dissemine intravasküler koagülasyon, granülositopeni, hepatotoksisite, hipersensitivite reaksiyonu, kan örneklerinde artmış kreatin fosforinaz, serum alanin ve aspartat aminotransferazda artma, lökopeni, makülopapüler döküntü, miyalji, miyastenya, miyopati, miyotoni, nöropati,

oligospermi, pansitopeni, periferik nevrit, nontrombositopenik purpura, rabdomiyoliz, deri döküntüsü, trombositopeni, toksik nöromuskuler hastalıktır (103).

2.4 Fibrozis

Fibrozis patolojik bir oluşumdur ve çeşitli dokuların fazla büyümesi, sertleşmesi ve / veya skar formasyonu oluşumu ile tanımlanır. Kollajen içeren hücre dışı matris bileşenlerinin aşırı birikimine bağlıdır (104). Fibrozis, enfeksiyonlar, otoimmün reaksiyonlar, alerjik cevaplar, kimyasal maruziyet, radyasyon ve doku yaralanması gibi çeşitli uyaranlarla indüklenen kronik inflamatuvar reaksiyonların sonucu oluşur.

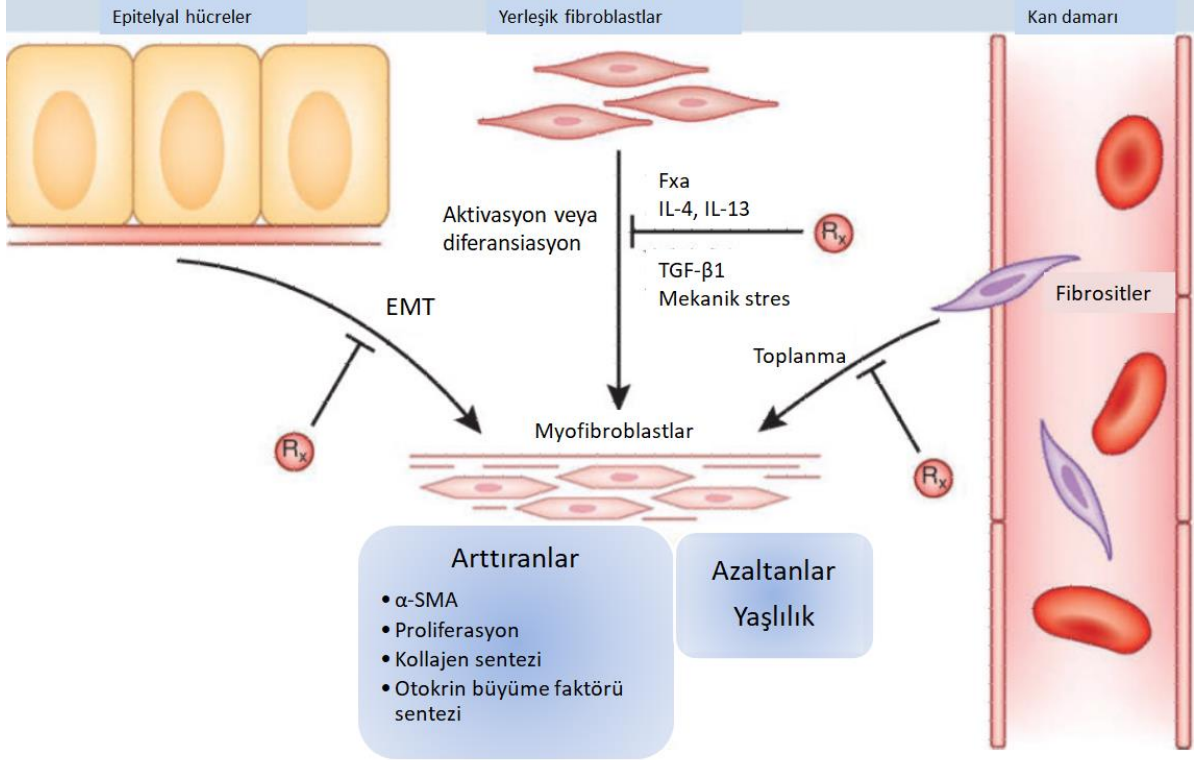
Koagülasyon mekanizması, yaralanmadan sonra aktive edilen ilk yara iyileşme mekanizmasıdır. Endotel hasar gördüğünde, dolaşımdaki trombositler, subendotel tabakasında açığa çıkmış kollajen ve Von Willebrand faktörü ile karşılaştığında aktive edilir. Pıhtılaşma faktörü II (protrombin) trombinden proteolitik olarak ayrılır. Trombin, çözünür fibrinojeni çözünmeyen fibrin liflerine dönüştüren bir serin proteaz işlevi görür ve bu da trombositlerin hızlı hemostaz sağlayan fibrin oluşturmak üzere bir araya toplanmasına yardımcı olur. Aktive edilmiş trombositler ayrıca, enflamatuvar hücreler için güçlü bir kemoatraktan olan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve lokal fibroblastlar tarafından ekstrasellüler matriks (ECM) sentezini uyaran transformasyon büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) gibi büyüme faktörlerini de serbest bırakırlar (105).

Pıhtılaşma kaskadının aktive edilmesine ek olarak, trombositler ve hasarlı epitel ve endotel hücreleri, inflamatuvar monositleri ve nötrofilleri doku hasarı olan bölgeye toplayan çeşitli CCF'ler salgılar. Bazı tetikleyiciler (hücre dışı bakteriler ve doku hasarı gibi) ayrıca IL 17 ve mikrobisidal ve dokuya zarar veren aktiviteleri serbest radikallerle büyük ölçüde artırabilen nötrofil toplayan ve / veya nötrofil aktive edici sinyallerin aracılık ettiği kalıcı veya tekrarlayan nötrofil infiltrasyonunu ortaya çıkarır. Dolaşımdaki miyeloid hücreler bir kemokin (C-C motif) ligand 2 (CCL2) gradyanına cevap verir ve hasarlı dokulara toplanır, burada fibrin pıhtılarını ve hücre kalıntıları fagositoz yapan makrofajlara farklılaşır (106). Nötrofiller, yaralanmadan sonra hızla hasarlı dokuda toplanırlar ve doku döküntülerinin yok edilmesine ve bakterilerin öldürülmesine katılırlar. Her ne kadar doku yaralanması bölgesine monositlerin ve nötrofillerin gelmesi yara iyileşmesi için önemli olsa da, bu hücreler ayrıca, çevre dokulara zarar veren reaktif oksijen ve azot türleri de dâhil olmak üzere çeşitli toksik maddeler salgırlar (107). Sonuç olarak, eğer makrofajlar

ve nötrofiller hızlı bir şekilde bu bölgeden gitmezse, skarlaşmaya yol açan, dokuya zarar veren inflamasyon yanıtı daha da şiddetlendirebilir. Bu nedenle, doğal miyeloid hücrelerinin proinflamatuvar aktivitesinin sınırlandırılması, çeşitli kronik inflamatuvar ve fibrotik hastalıklarda oldukça faydalı olabilir.

Özellikle tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-1 β , çeşitli fibrotik hastalıklarda önemli hedefler olarak tanımlanmıştır. Birçok çalışmada fibrozisi önlemek için bu iki mediatöre yönelik ajanlar kullanılmıştır. TNF- α ve IL-1 β ile başlayan olaylar diğer sitokin ve kemokinlerin katılımı ile bölgeye miyofibroblast ve savunma hücrelerinin göçü olur (108, 109).

Tüm bu mekanizmaların yanında fibrozis oluşumunda ana rol alan hücre miyofibroblastlar olduğunu söylemek yanlış olmaz. Hasar ve onarım dengesi sırasında, dokuda yerleşik fibroblastlar, metabolik olarak aktif olmalarına ve içinde buldukları organın formunu ve fonksiyonunu biyomekanik olarak desteklemelerine rağmen, sakin bir durumdadırlar. Yaralanma sonrası homeostazı onarmak, yenilemek için, bu dokuda yerleşik fibroblastlar aktive edilir ve α düz kas aktin (α -smooth muscle actin, α -SMA) ve miyosin demetlerini eksprese eden kontraktıl hücreler olan myofibroblastlara dönüşür (110). Myofibroblastlar bol miktarda ECM salgırlar ve yaranın granülasyon dokusunda hayati öneme sahiptirler. Yara kontraksiyonu ve kapanmasına yardımcı olurlar ve iyileşme yanıtının birçok yönünü düzenlerler (Şekil 15). Bazı durumlarda, dolaşımdaki CD34 (+) kemik iliği kaynaklı progenitör hücrelerin, fibrositler olarak adlandırıldığı, CCL2'ye bağımlı bir şekilde alındığı, yara onarımı ve fibrozis alanındaki miyofibroblast havuzuna katkıda buldukları gösterilmiştir. Myofibroblast aktivasyonu, çoğalması ve hayatta kalması, ortamdaki sitokinler (IL-1, TNF- α , TGF- β 1 ve IL-13), büyüme faktörleri (CTGF ve PDGF) ve matriks faktörleri (hyaluronan fragmanları, mekanik stres ve / veya sertlik) gibi çeşitli salgılanan, çözünebilen ve fiziksel faktörlere aracılık eder (111). Normal yara iyileşmesi sırasında, miyofibroblastlar yaranın yeniden epitelizasyonundan sonra apoptoz geçirir. Ancak fibrotik dokularda karşılaşılan myofibroblastların programlanmış hücre ölümüne dirençli oldukları bilinmektedir.

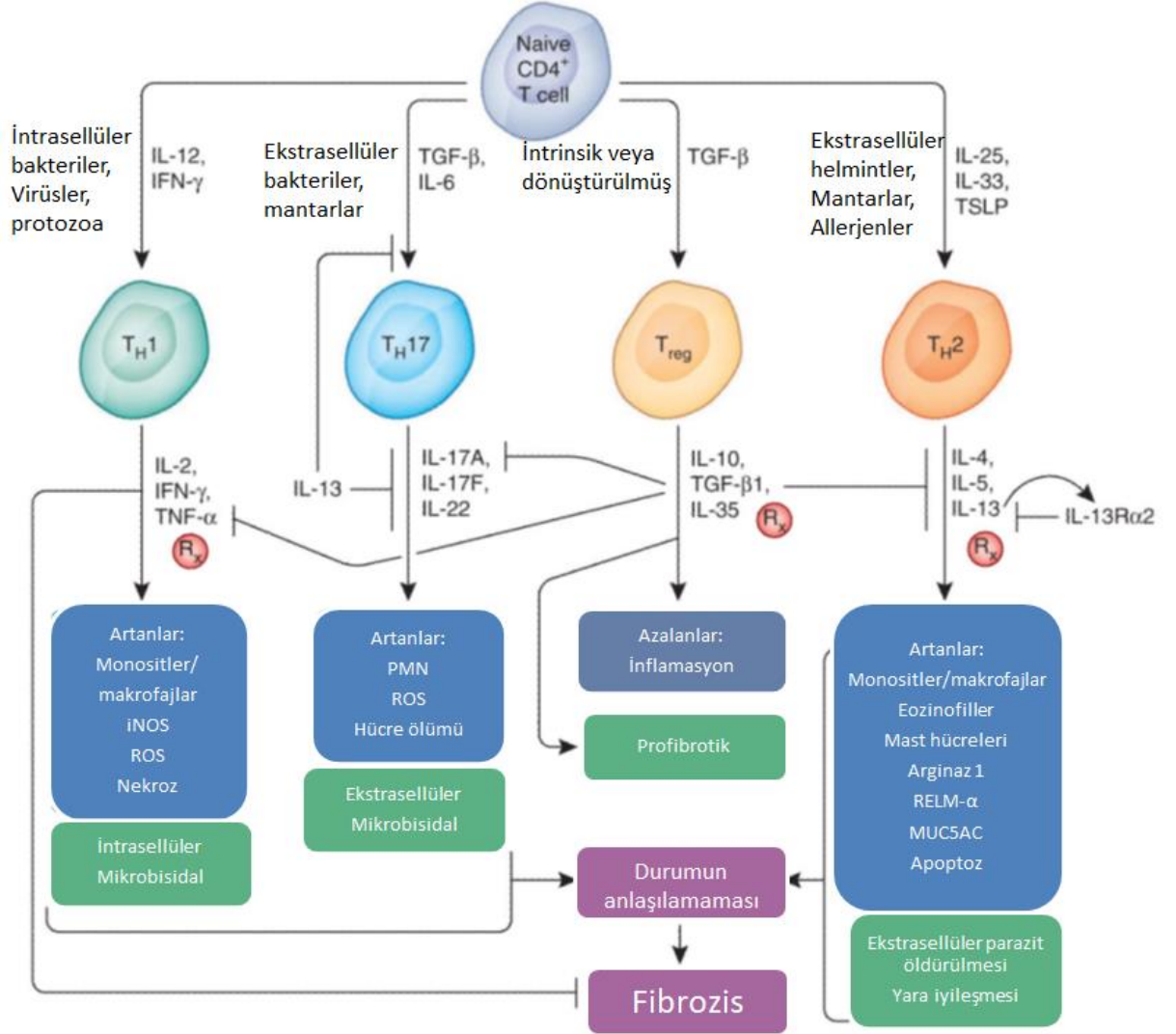


Şekil 15: Fibrozisin ana hücresi olan miyofibroblastlar üzerine etkili faktörler

Etiyolojilerine bağlı olarak, makrofajlar çeşitli tetikleyiciler tarafından aktive edilir. Lipopolisakkarit (LPS) ve düşük moleküler ağırlıklı hyalüronik asit (LMWHA) gibi interferon (IFN)- γ ve /veya Toll benzeri reseptör ligandları, reaktif oksijen ve azot türlerinin üretimi ile karakterize klasik aktivasyona yol açar. IL-4, IL-13 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), alternatif aktivasyona aracılık eder ve L-arginin katabolizması ile poliamin ve L-prolin üretimine yol açar (111). Bu olayların sonucunda da makrofajlardan salgılanan maddeler ile myofibroblast aktivasyonu gerçekleşir.

Saf CD4 (+) T hücreleri, hasarlı epitel hücreleri ve aktive edilmiş antijen sunan hücrelerce (dendritik hücreler ve makrofajlar) üretilen sitokinler tarafından stimüle edilen çeşitli fonksiyonel alt tiplere farklılaşır. Hücre içi enfeksiyonlar, patojen geçişine yardımcı olan mikrobisidal ve sitotoksik olayları aktive eden IFN- γ üreten IL-12 kaynaklı TH1 yanıtlarını tetikler (112). Hücre dışı bakteri ve bazı mantarlar inflamasyon aktivasyonuna ve IL-6 üretimine yol açabilir ve TGF- β 1 varlığında TH17 farklılaşmasına neden olabilir. TH17 hücrelerinden salgılanan IL-17, enfeksiyonu temizlemek için nötrofillerin toplanmasına yardımcı olur ve inflamasyonu şiddetlendirir (113). Hücre dışı veya içinde oluşan helmint parazitleri ile enfeksiyon, TH2 farklılaşmasını, IL-4, IL-25, IL-33 ve CD4

(+) TH2 hücrelerinin farklılaşmasını yönlendiren doğal ve epitelyal kaynaklardan timik stromal lenfopoyetin (TSLP) salgılanması ile sağlar (111). IL-13, makrofajların yanı sıra epitelyal apoptoz ve miyofibroblast aktivasyonunun alternatif aktivasyonuna yol açar. Düzenleyici T hücreler (Treg), T hücrelerinin cevabının düzenlenmesinde görev alarak aşırı inflamasyonu önlemeye çalışırlar (Şekil 16).

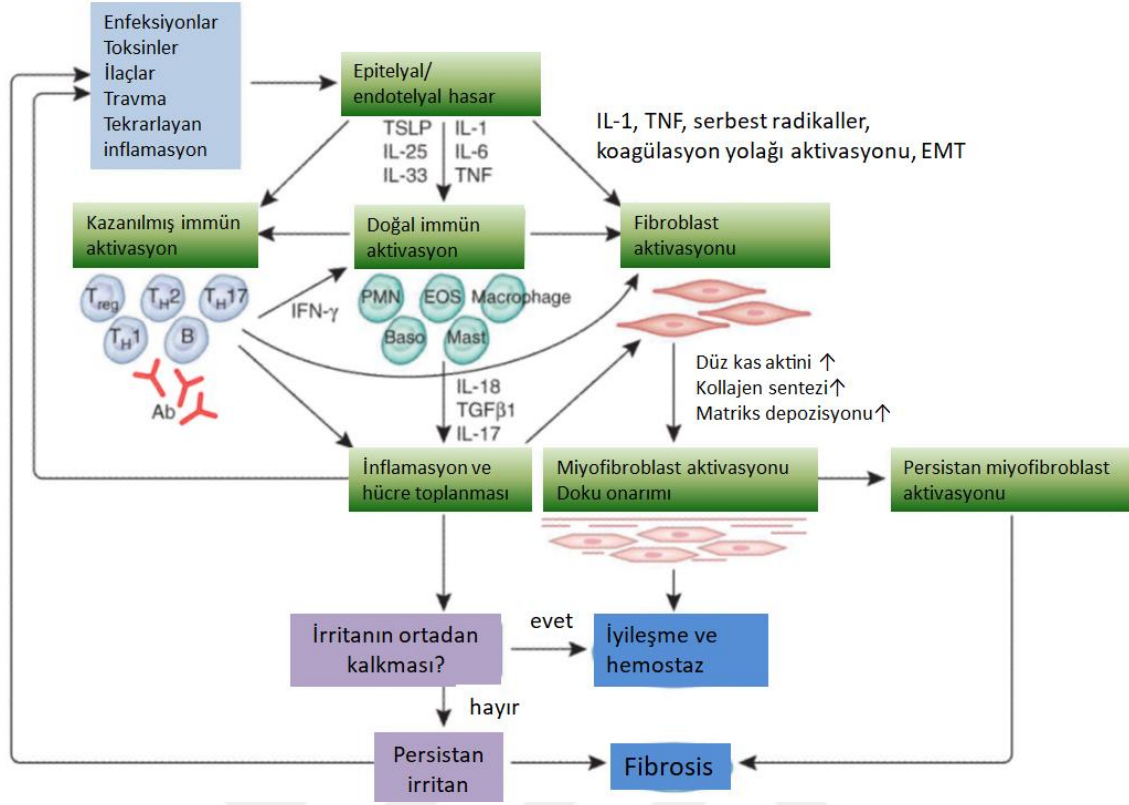


Şekil 16: Fibroziste adaptif bağışıklık yolları. Saf CD4 (+) T hücreleri, yaralanmış epitel hücreleri ve aktive edilmiş antijen sunan hücreler (dendritik hücreler ve makrofajlar) tarafından üretilen sitokinler ile yönlendirilen çeşitli farklı fonksiyonel soylara ayrılır. Hücre içi enfeksiyonlar, patojen klerensine yardımcı olan mikrobisidal ve sitotoksik aktiviteleri aktive eden IFN-gama üreten IL-12 odaklı TH1 tepkilerini tetikler. Hücre dışı bakteriler ve bazı mantarlar, inflamatom aktivasyonu ve IL-6 üretimine yol açabilir ve TGF-beta1 varlığında TH17 farklılaşmasını

sağlayabilir. TH17 hücrelerinden gelen IL-17, enfeksiyonu yok etmek için nötrofil alınma yardımcı olur ve inflamasyonu şiddetlendirir. Hücre dışı, dokuda yaşayan helmint parazitleri ile enfeksiyon, CD4 (+) TH2 hücrelerinin farklılaşmasına rehberlik eden IL-4, IL-25, IL-33 ve timik stromal lenfopietin (TSLP) ile TH2 farklılaşmasına yol açar. IL-13, daha yüksek afiniteli tuzak reseptörü IL-13R α 2 ile rekabet etmediğinde, sinyal reseptörü IL-13R α 1'i bağlayarak makrofajların yanı sıra epitelyal apoptoz ve miyofibroblast aktivasyonunun alternatif aktivasyonuna yol açar.

Treg hücreleri, TH hücresi tepkilerinin büyüklüğünü sınırlamak ve böylece yara iyileştirici tepkinin düzgün çalışmasını sağlamak için çok önemlidir. TH hücre alt kümeleri arasında da büyük miktarda çapraz düzenleme vardır. Örneğin, IL-13, TH17 farklılaşmasını bastırırken, IFN- γ , klasik makrofaj aktivasyonunu indükleyerek ve miyofibroblastlarda IL-13 ve TGF-21 ile indüklenen kolajen sentezini baskılayarak IL-13 ile indüklenen fibrozisi baskılayabilir (114).

Özetle fibrozis yara iyileşmesi sırasında vücuttaki hücre veya mediatörler arasında ki yanlış düzenlemeler sonucunda oluşan normal dokudan farklı skar formasyonudur. Oluşumu tek bir yolak üzerinden değil birçok mekanizma sonucunda olmaktadır. Mikrotübüller, tüm bu mekanizmalardaki etkileşimlerde rol oynarlar (Şekil 17).



Şekil 17: Doku iyileşmesi ve fibroze genel bakış. Çeşitli hakaretlerin neden olduğu epitelyal ve / veya endotel hasarı, homeostazı hızla geri kazanmak için karmaşık birbirine bağlı yara iyileştirme programlarını tetikler. Önce kan kaybına önlemek için koagülasyon yolu tetiklenir, bunu akut inflamasyon ve yerleşik makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler gibi doğal bağışıklık araçlarının aktivasyonu izler. Epitelyal ve doğal bağışıklık hücresinden sentezlenen sitokinler daha sonra bağışıklık sisteminin aktivasyonunu etkiler. Doku hasarı ayrıca kazanılmış bağışıklık yanıtını doğrudan aktive edebilir. İnflamatuar ve bağışıklık araçları (sitokinler, kemokinler ve serbest radikaller), yerleşik fibroblastları, anjiyogenezi ve ECM bileşenlerinin üretimini düzenleyen miyofibroblastlara aktive ederken, irritan faktörü ortadan kaldırmaya çalışır. İrritan faktörlerin yeterince baskılanamaması veya ortadan kaldırılmaması, inflamatuar yanıtı şiddetlendirebilir ve sonuçta fibroz ile sonuçlanan sürekli doku hasarı, onarım ve rejenerasyon ile kronik bir yara iyileşme tepkisine yol açabilir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Materyal

Çalışmamız Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun 01.07.2019 tarihli 0054 toplantı numaralı 587. kararınca onaylanarak 11.09.2019 - 09.10.2019 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hüsnü Sakal Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) gerçekleştirildi. Denekler Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Ağırlıkları 250-300 gram olan 20 adet erkek Wistar-Albino türü ratlar kullanıldı.

Çalışmada kullanılacak tüm ratlar deney öncesi bir hafta boyunca aynı laboratuvar ortamında tutuldular. Ratlar 12 saat gece ve 12 saat gündüz siklusunda, oda sıcaklığında ve standart kafeslerde en fazla beşerli gruplar halinde tutuldular. Ratlara preoperatif ve postoperatif dönemde standart laboratuvar yemi ve musluk suyu verildi. Herhangi bir kısıtlama uygulanmadı.

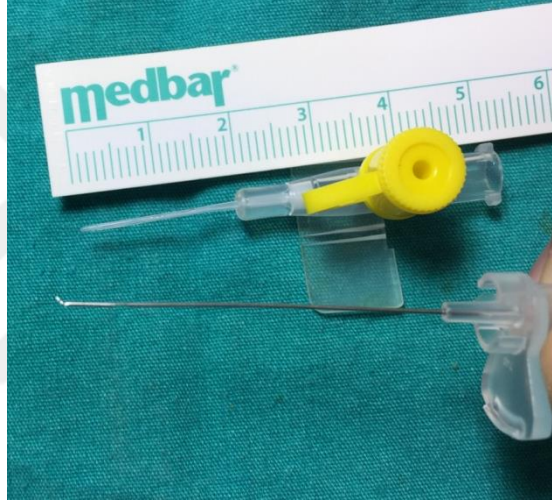
Çalışmaya toplamda 20 rat dâhil edildi. İşlem öncesi üretra anatomisinin ve işlem başarısının incelenmesi amacıyla bir tane sağlıklı ratın üretrası travmatize edilerek üretra ve mesane eksizyonu sonrası rat sakrifiye edildi. Kalan 19 rat 3 ayrı gruba ayrıldı. Bu gruplar:

- 1) Kontrol grubu: 2 adet sağlıklı rat
- 2) Sham grubu: 5 adet üretra travmatizasyonu yapılmış rat
- 3) Çalışma grubu: 12 adet üretra travmatizasyonu yapıp oral kolşisin verilen rat

Cerrahi işlemler için standart cerrahi aletler, katajel (Dispogel ® 12,5 gram Dispofarma İlaç Sanayi Ve Ticaret Ltd. Şti.) ve branül (Polycan Cannula ® 24 G, Poly Medicure Ltd.) kullanıldı. Çalışmada kullanılan kolşisin (Kolsin ® İ.E. Ulagay İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.) tarafımızca temin edildi. Çalışmada histopatolojik değerlendirme için 28. günde ratlar sakrifiye edilerek üretra ve mesane tüm ratlarda eksize edildi. Alınan örnekler formaldehit içerisinde koyularak histopatolojik inceleme için aynı gün Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na getirildi.

3.2 Metod

İşlemler steril koşullarda, 50 mg/kg intramuskuler ketamin hidroklorür (Ketalar ® Pfizer Ltd. Şirketi) anestezisi uygulanarak yapıldı. Ratların karın tıraşlarını takiben povidon iyot (Baticonol ® Aktaş Sağlık Kozmetik Ve Temizlik Ürünleri San. Tic. Ltd. Şti.) ile karın cildi ve penis temizliği yapıldı. Bir adet 24 G branülün iğnesi çıkarılarak iğnenin ucu portegü yardımıyla kanca şeklinde eğildi (Şekil 18). Ardından bir adet rat alınarak, üretrası hazırlanan bu iğne ile saat 12 yönünden proksimalden distale doğru boylu boyunca travmatize edildi. Laparotomi yapılarak üretra ve mesane bütün olarak eksize edildi. Çıkan spesmene yapılan diseksiyonda üretrada yaklaşık 2 cm uzunluğunda ventral hatta corpus spongiosumu da içeren skar izlendi. Kalan 19 rat üç gruba ayrıldı.



Şekil 18: Ucu kanca şeklinde eğilmiş 24 G branül iğnesi

3.2.1 Kontrol Grubu

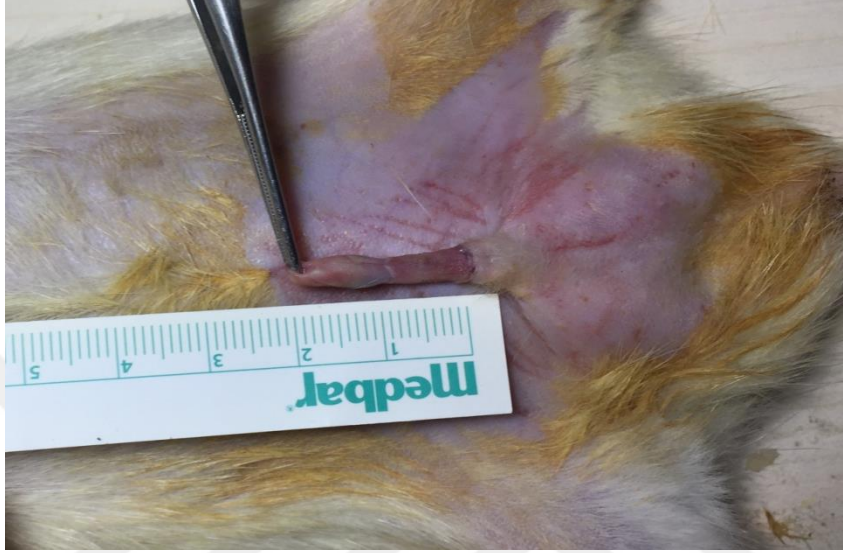
Bu gruba giren 2 rata herhangi bir işlem uygulanmadı, 28 gün takip sonrasında sakrifiye edilerek doğal üretranın değerlendirilmesi yapıldı.

3.2.2 Sham grubu

Sham grubunu oluşturmak için ketalar anestezisi sonrası ucu eğilmiş branül iğnesi katajel kullanılarak, penis gergin hale getirildikten sonra, penisten 2 cm içeriye ilerletildi ve saat 12 yönünden üretra çizilerek branül iğnesi çıkarıldı (Şekil 19).

3.2.3 Çalışma grubu

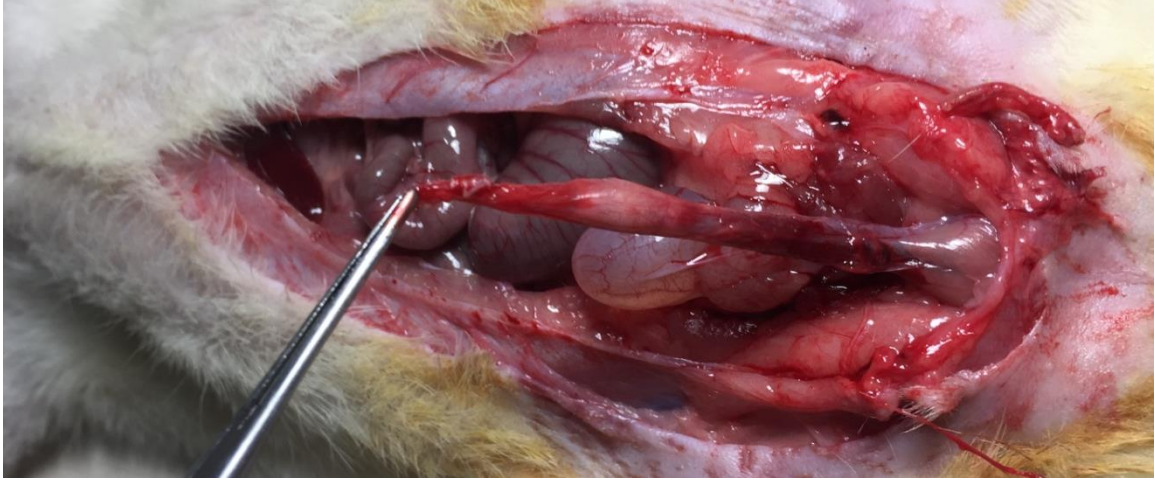
Bu gruptaki ratlara sham grubundaki yöntem ile üretra travması oluşturuldu ve sakrifiye edilene kadar 28 gün boyunca 6 Fr beslenme tüpü ile her gün 1 mg/kg dozunda olacak şekilde %0,9 NaCl serum fizyolojik ile 1 cc'ye sulandırılmış kolşisin etken maddesi verildi.



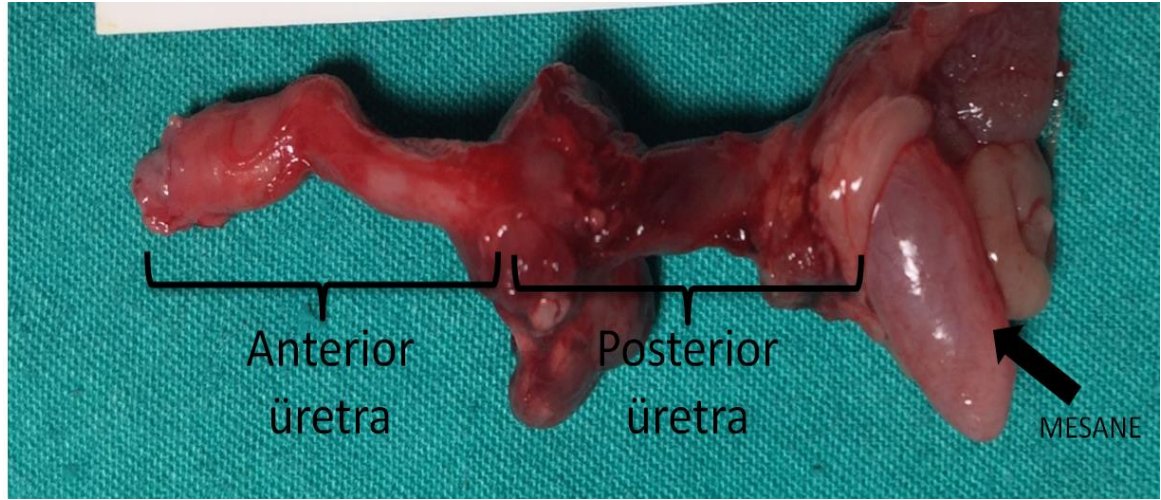
Şekil 19: Rat üretrası gergin hale getirildikten sonra işlem yapılacak uzunluğun belirlenmesi

3.2.4 Sakrifikasyon ve Değerlendirme

Post-operatif dönemde takip edilen üç gruba giren 19 ratta, cerrahi, komplikasyon, ilaç ve anesteziye bağlı olarak kaybedilen olmadı. Tüm ratlar 28. Günde 100 mg/kg thiopental intrakardiyak enjeksiyonu uygulanarak sakrifiye edildi. Üretraya zarar vermemek için karın cildi vertikal olarak açıldı. Ardından mesane ve üretra bütün olarak eksize edildi (Şekil 20 ve 21).



Şekil 20: Karın cildinin vertikal insizyonu sonrası üretranın diseksiyonu

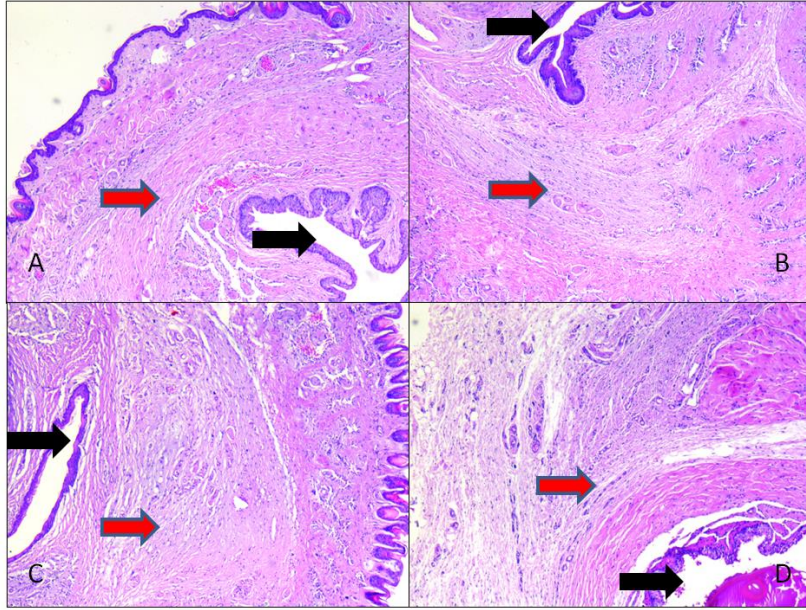


Şekil 21: Mesane ve üretranın bütün olarak diseke edilmiş hali

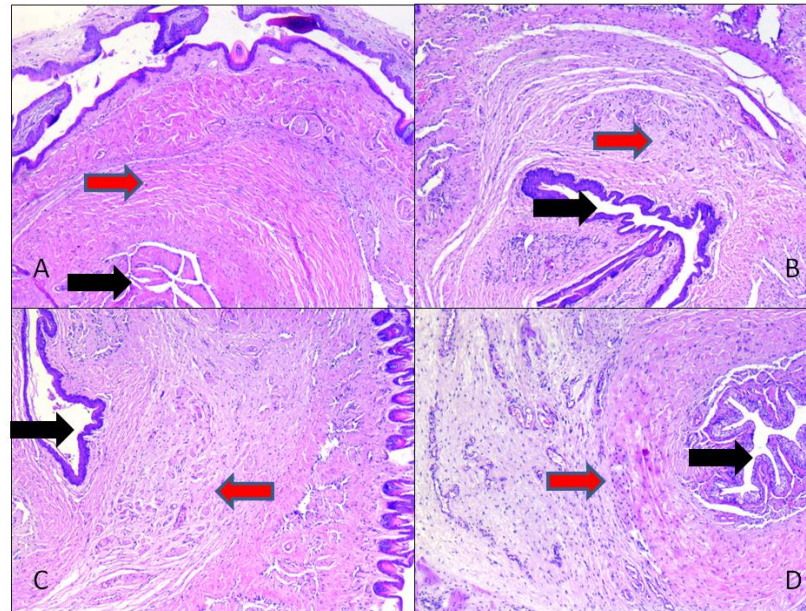
Sonrasında patolojik spesmenler %10'luk tamponlanmış formaldehit içeren kaplarda fikse edilerek Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na getirildi. Klasik laboratuvar yöntemleriyle takibi yapılan piyesler parafin bloklara gömüldü. Daha sonra üretradan sirküler olarak dört mikrometre boyutunda toplam dört adet kesit hazırlanarak bu kesitler lam üzerine alındı. Proksimalden distale doğru her gruba 2 kesit girecek şekilde iki grup yapıldı. Proksimaldeki grup A, distaldeki grup B olmak üzere A ve B grupları oluşturuldu. Histopatolojik inceleme uzman patolog tarafından Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikrom ile boyanarak ışık mikroskopisi ile 10, 50 ve 100'lük büyütme altında yapıldı. Her bir grup fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyondan oluşan üç parametre ile değerlendirildi. Her bir parametre yarı nicel semikantitatif analiz yapılarak;

0: Yok; 1: Hafif; 2:Orta; 3:Şiddetli tutulum

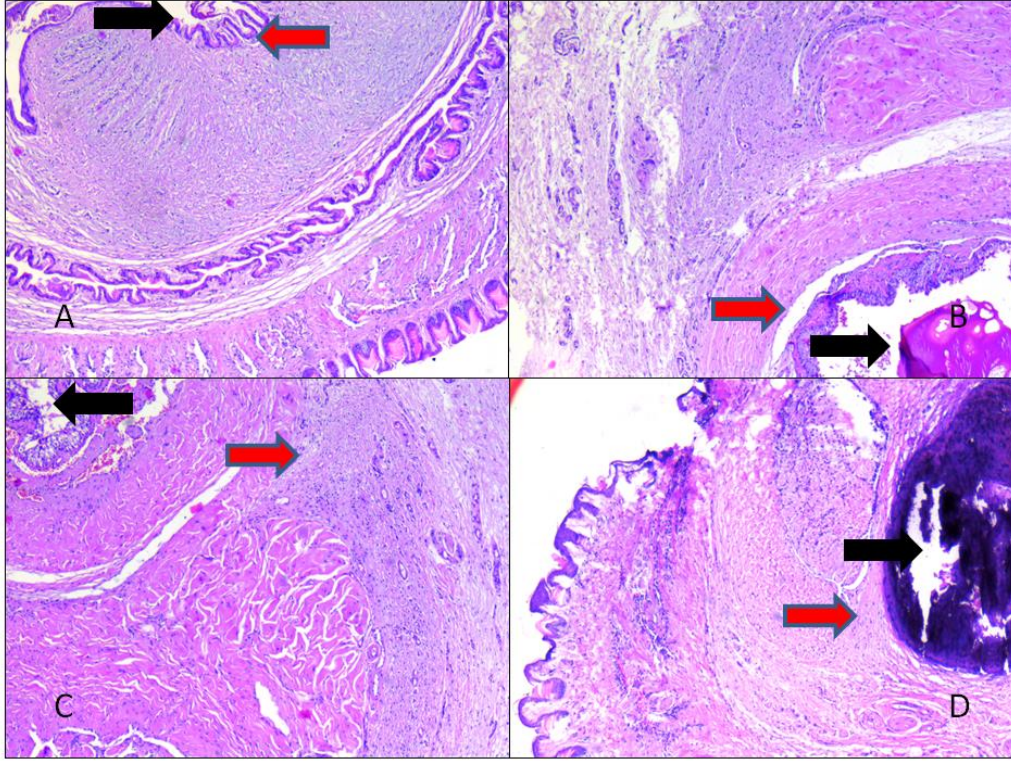
Olmak üzere 0-3 puan aralığında skorlandı (Şekil 22,23,24).



Şekil 22: 50 x büyütme altında histopatolojik incelemede fibrozis skorları (A: skor 0, B: skor 1, C: skor 2, D: skor 3; siyah ok: üretra lümeni, kırmızı ok:spongiofibrozisin görüldüğü alan)



Şekil 23: 50 x büyütme altında histopatolojik incelemede vasküler proliferasyon skorları (A: skor 0, B: skor 1, C: skor 2, D: skor 3; siyah ok: üretra lümeni, kırmızı ok: vasküler proliferasyonun görüldüğü alan)



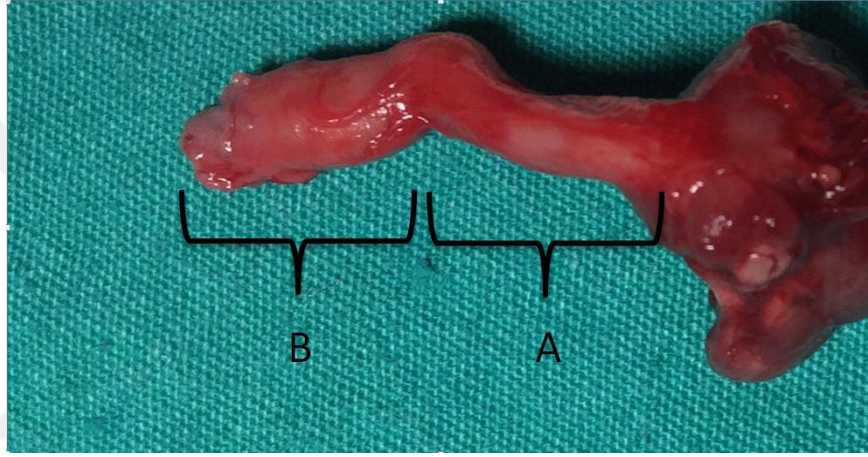
Şekil 24: 50 x büyütme altında histopatolojik incelemede mononükleer hücre infiltrasyonu skorları (A: skor 0, B: skor 1, C: skor 2, D: skor 3; siyah ok: üretra lümeni, kırmızı ok: mononükleer hücre infiltrasyonunun görüldüğü alan)

3.3 İstatistik

Verilerin analizlerinde SPSS paket programı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Kontrol, sham ve çalışma gruplarının karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis Testi kullanılırken, ikili olarak gruplar arası farklılığın belirlenmesinde ikili karşılaştırma testi olan Dunn testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri verildi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 19 rat; kontrol (n=2), sham (n=5) ve çalışma (n=12) grubu olarak 3'e ayrıldı. Patolojik inceleme sırasında her bir üretra spesmeninde işlemin yapıldığı alan A ve B (A: proksimal kısım, B:distal kısım) olmak üzere iki gruba ayrılıp (Şekil 25) örnekler fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon yönünden değerlendirildi. Bu değerlendirmeler 0 ile 3 puan aralığında skorlandı. Üretranın yaklaşık iki cm'lik segmentinin tek bir lamda gösterilememesi nedeniyle A ve B olarak iki lamda takibe alındı.



Şekil 25: Makroskopik olarak A ve B lokasyonları

Çalışmada yer alan gruplara ait histopatolojik inceleme sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir:

Tablo 2: Elde edilen verilerin gruplara göre skorlandırılması (A: proksimal üretra, B: distal üretra, 0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli)

	FİBROZİS		MONONÜKLEER HÜCRE İNFİLTRASYONU		VASKÜLER PROLİFERASYON	
	A	B	A	B	A	B
Çalışma 1	2	1	0	0	2	1
Çalışma 2	2	1	0	0	1	1
Çalışma 3	2	2	1	0	2	0
Çalışma 4	3	2	1	1	2	0
Çalışma 5	0	2	0	1	0	2
Çalışma 6	2	0	0	3	2	2
Çalışma 7	3	2	0	1	1	0
Çalışma 8	1	1	0	0	1	1
Çalışma 9	2	1	0	0	2	1
Çalışma 10	2	1	0	2	1	0
Çalışma 11	3	0	0	0	1	0
Çalışma 12	1	0	0	0	2	0
Sham 1	1	2	1	1	1	1
Sham 2	1	2	0	2	1	2
Sham 3	1	1	0	0	0	1
Sham 4	1	2	0	0	0	1
Sham 5	1	2	0	1	1	1
Kontrol 1	0	1	0	0	0	1
Kontrol 2	0	1	0	0	0	0

Mevcut veriler ışığında önce kontrol, sham ve çalışma gruplarında yapılan üretra travmatizasyonu işleminin sebep olduğu fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon skorları A ve B lokasyonuna göre karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada gruplar Kruskal-Wallis testi ile kıyaslanmıştır. Lokasyon A için yapılan karşılaştırmada üç grup arasında fibrozis için $p=0,013$; mononükleer hücre infiltrasyonu için $p=0,809$; vasküler proliferasyon için $p=0,02$ olarak saptanmıştır. Lokasyon B için yapılan karşılaştırmada 3 grup arasında fibrozis için $p=0,139$; mononükleer hücre infiltrasyonu için $p=0,420$; vasküler proliferasyon için ise $p=0,263$ olarak saptanmıştır. Daha sonra A ve B lokasyonları kombine edilip her üç parametre karşılaştırılmıştır. A ve B lokasyonlarının kombine karşılaştırılmasında fibrozis için $p=0,089$; mononükleer hücre infiltrasyonu için $p=0,356$; vasküler proliferasyon için ise $p=0,145$ sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu sonuçlara bakıldığında travmatizasyon işlemi A lokasyonunda iki parametrede (fibrozis ve vasküler proliferasyon) istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmıştır. Ancak B lokasyonunda ve her iki lokasyonun kombine edilmesiyle bu istatistiksel fark kaybolmaktadır.

Daha sonra çalışma ve sham grubu kolşisin etkinliği yönünden A ve B lokalizasyonlarına göre karşılaştırılmıştır. Lokasyon A için Mann-Whitney U testiyle yapılan sham ve çalışma grubu karşılaştırmalarında fibrozis için $p=0,037$; mononükleer hücre infiltrasyonu için $p=1$; vasküler proliferasyon için ise $p=0,048$ çıkmıştır. Buradaki fibrozis ve vasküler proliferasyonda anlamlı fark oluşturan neden sham grubunun skorlarının düşük olmasıdır. Lokasyon B için Mann-Whitney U testiyle yapılan sham ve çalışma grubu karşılaştırmalarında fibrozis için $p=0,104$; mononükleer hücre infiltrasyonu için $p=0,646$; vasküler proliferasyon için ise $p=0,195$ olarak saptanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır. Lokasyonlara kombine olarak bakıldığında fibrozis için $p=0,696$; mononükleer hücre infiltrasyonu için $p=0,669$; vasküler proliferasyon için ise $p=0,642$ olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı görülmüştür.

5. TARTIŞMA

“Üretral darlık” terimi, üretral mukozayı ve korpus spongiosumun çevresindeki süngerimsi erektil dokuyu içeren fibrozis sürecini ifade eder. Üretra darlığının en önemli etiyolojik faktörleri travma, enfeksiyon, üretral kateterizasyon / enstrümantasyon, pelvik kırık, önceki hipospadias cerrahisi ve idiyopatiktir (115). Tanımından da anlaşılacağı üzere iyileşme süreci üzerine en önemli faktör fibrozistir. Hayvan modellerinde bu fibrotik süreci oluşturmak veya durdurmak hastalığın anlaşılmasına ve tedavi modalitelerine katkı sağlar.

Yaptığımız çalışmanın ilk kısmında üretrada spongiofibrozis oluşturmayı hedefledik. Literatüre bakıldığında hayvan modelinde üretral fibrozis oluşumu için farklı yöntemlerin denendiğini görülebilir. Literatürde tavşanlar üzerinde oluşturulmuş deneysel üretra darlığı modelleri mevcuttur. 1999 yılında Meria ve ark. (116) endoskopik koagülasyon ile; 2002 yılında Andersen ve ark. (117), 2010 yılında Delai ve ark. (118), 2012 yılında Faydacı ve ark. (119) pediatrik rezektoskop yardımı ile tavşanlarda deneysel olarak üretra darlığı modelleri oluşturmuşlardır. Bu çalışmalarda, üretra darlığı ve fibrozis gelişmesindeki başarı oranları %50 - %100 arasında değişmektedir.

Sievert ve ark. tarafından yapılan çalışmada minipig üretrasına termokoagülasyon, ligasyon ve üretrotomi uygulamışlardır (120). Yapılan çalışmada tüm deneklerde striktür formasyonu oluşmasına rağmen yalnızca termokoagülasyon uygulanan yöntemde insanda üretra darlığındaki ile uyumlu kollajen tip 1/tip 3 oranı elde edilmiştir.

2004 yılında Ayyıldız ve ark. (41) wistar albino ratlar ile yaptıkları çalışmada rat üretrasını üretrotom bıçağı ile saat 4 ve 8 yönünden travmatize etmişlerdir. 35 ratın kullanıldığı çalışmada 5 rat kontrol grubu ve kalan 30 rat çalışma grubu olarak ele alınmıştır. Bu çalışmada travmatizasyon uygulanan kontrol grubunda histopatolojik olarak kronik inflamasyon, fibrozis ve skar oluşumu izlenmiştir.

Rat üretrasında darlık oluşumu üzerine yapılan en son deneysel çalışma 2015 yılında Sangkum ve ark. tarafından yapılmıştır (121). 32 adet erkek Sprague-Dawley türü ratın kullanıldığı çalışmada, 5mm’lik penoskrotal insizyonla üretra ortaya çıkarılıp üretranın her iki yanına TGF- β veya normal saline enjekte edilmiştir. Bu çalışmada TGF- β

enjekte edilen tüm ratlarda histopatolojik olarak fibrozis ve kollajen tip 1 ve tip 3 artışı saptanmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada ise bu travmatizasyon bir branül iğnesinin ucu kanca şekline getirilerek üretrada yaklaşık 2 cm ilerletilmiş ve penis gergin hale getirildikten sonra iğnenin keskin ucu saat 12 yönüne bakacak şekilde bastırılarak dışarıya doğru çekilmiştir. Bu yöntem ile ratlarda yalnızca 2 cm'lik üretral segmentin proximal bölümünde fibrozis ve vasküler proliferasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark edilirken her üç parametrede de distal kesimde ve kombine edilmiş verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Elde ettiğimiz veriler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da kontrol grubuna kıyasla çalışma ve sham grubunda skorlarda rakamsal büyüklük dikkat çekmektedir. Rat başına yaklaşık 1 dakika süren bu işlem literatürdeki diğer deneysel üretra darlığı prosedürleri ile kıyaslandığında oldukça hızlıdır. Ayrıca kullanılan malzemelerin ucuzluğu ve kolay bulunur olması bizim işlemimizin bir diğer avantajı olarak görülmektedir.

Literatürde birçok medikal ajan ile üretra darlığı tedavi edilmeye veya nükslerin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Bu maddeler oral, intraüretral, intralezyonel ve bunların kombinasyonları şeklinde kullanılmıştır. Kullanılan farmasötik ajanların ve dozların farklılığı farklı sonuçlar çıkmasına neden olmuştur.

Nagler, spesifik bir kolajen tip 1 sentez inhibitörü olan halofuginon üzerinde çalışmış, lokal veya oral halofuginonun üretral striktür formasyonunu ve kolajen a1 gen ekspresyonunu önlediğini ve kolajen içeriğini azalttığını göstermiştir (7). Tavşanlarda üretra darlığı üzerine yapılan bir çalışmada rapamisin'in üretrada fibroblast proliferasyonunu ve kollajen ekspresyonunu inhibe etmede etkili olduğu gösterilmiştir (38). Metalloproteinaz-1, üretrada travmatize edilmiş bölgede daha düşük kollajen konsantrasyonunu indüklediği bildirilen başka bir ajandır ve üretral açıklığı korumak için kullanılmıştır (39).

Mitomisin C ve triamsolon üretra darlığında üzerine en çok çalışılmış ajanlardır. İlk olarak 2007'de Mazdak ve ark.'nın tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, üretral submukozanın içine mitomisin C (MMC) enjekte etmişler ve 6. ayda yapılan kontrollerde MMC enjeksiyonlu tavşanlarda rekürrens oranı %10 iken sadece internal üretrotomi yapılanlarda bu oran %50 olarak bulunmuştur (10). Ayyıldız ve ark., sıçanlarda

travmatize edilmiş üretraya mitomisini topikal olarak uygulayarak üretral skar oluşumunu önlemedeki MMC'nin etkinliğini değerlendirmiştir ve histopatolojik incelemede doz bağımlı olarak fibrozisi önlediği sonucuna ulaşmıştır (41).

Literatürde triamsinolon'un üretra darlığı üzerine etkisini araştıran ilk çalışma, triamsinolon enjeksiyonu ile kombine ve sadece üretrotomi yapılan randomize edilmiş 149 hastadan oluşuyordu. Üretrotomi grubunda rekürrens oranı % 19.4, triamsinolon grubunda% 4.3 rekürrens saptanmıştır (42). Üretrotomi sonrası kortikosteroid enjeksiyonu ve irrigasyonunun değerlendirildiği iki randomize ve iki randomize olmayan dört çalışmanın üçü, sadece 2 cm'den küçük darlıklarda kortikosteroid verilmesinin ek avantajını göstermektedir (43-46).

Bir diğer çalışmada Fu ve arkadaşları tavşan modelinde in vitro üretra travmatizasyonu ile üretra darlığı oluşturup, intraüretral dosataksel irrigasyonu ile üretral fibrozis oluşumunu sınırlamayı başarmıştır (47).

Ayrıca hyalüronik asit hayvanlarda antifibrotik etki gösterir ancak insanlarda sınırlı veri mevcuttur. Bir randomize kontrollü çalışmada direkt görüş ile internal üretrotomiden sonra hyalüronik asit ve karboksimetilselülozun üretral uygulamasının etkisi incelemiştir (48). Deney grubunun kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bir nüks oranı olduğu sonucuna varılmıştır (% 9,4 ve% 22,9).

DVIU'dan sonra striktür nüksünü azaltmak için aynı anda 3 ilacın (triamsinolon+MMC+hyalüronik asit) da enjeksiyonunun yapılması önerilmiştir. Kontrol grubu bulunmayan bulbar ve penil üretral darlıkları olan 103 hastaya 40 mg triamsinolon, 2 mg MMC ve 3000 IU hyalüronik asit karışımı enjekte edilmiştir. Bu prosedürün ardından, darlıklar ortalama 14 ay takip edilmiştir ve vakaların % 19,4'ünde (3-18 ay arasında) nüks saptanmıştır (122).

İnternal üretrotomiyi takiben Botoks enjeksiyonunun 3 hastada kısa takipte ılımlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (9). Ek olarak, Peyronie hastalığında plaklarının çözünmesi için enjekte edilebilir bir ajan olan kollajenaz Clostridium Histolyticum, 22 adet sıçanın dahil edildiği üretral darlık modelinde kollajen ekspresyonunda ve fibroziste azalma göstermiştir (49). Hayvan modellerinde ayrıca üretral darlıkların topikal bevacizumab ve 5-fluorourasil (5-FU) ile tedavisinin umut verici erken sonuçları olduğu bildirilmiştir (50).

Bizim çalışmamızda kolşisin kullanımı histopatolojik olarak fibrozis oluşumunu engellememiş hatta mevcut verilere bakıldığında sham grubuna göre fibrozis oluşumunun çalışma grubunda daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bunun olası nedenlerine bakıldığında minimum sayıda rat ile çalışma yapıldığından gruplar arasında dağılımın eşit olmaması bir neden olarak görülebilir. Diğer bir neden de daha önce rat üretra darlığında kolşisin ile ilgili çalışmanın olmaması, uygun doz belirlenmesinin önüne geçmiş ve verilen kolşisin dozu (1mg/kg/gün) düşük ve/veya yüksek kalmış olabilir. Bu kısıtlamaların çalışmanın sonuçları üzerine büyük etki yapmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda kullanılan ilaçların farklı etki mekanizmaları olmakla birlikte hepsi tek bir şeyi amaçlar: fibrozisi önlemek. Halofuginon kollajen tip 1 sentezi inhibe ederek fibroblasttan kollajen sentezini önler. Bir immünsupresif olan rapamisin düz kas, endotel hücresi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek fibrozis gelişimini önlemektedir. Metalloproteinaz-1, kollajen yıkımı ile fibrozis gelişimini azaltır. Mitomisin C, antitümör antibiyotiktir ve DNA sentezi ve mitoz inhibisyonu yolu ile fibroblast proliferasyonunu azaltır. Kortikosteroid olan triamsolon lökosit migrasyonunu inhibe ederek immün sistemi baskılar. Dosatakselin mekanizması diğerlerinden fark gösterir. Tübilin depolimerizasyonunu inhibe ederek hücreyi stabilize eder ve DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. Bevasizumab bir VEGF inhibitörü olmasının yanı sıra fibroblast proliferasyonunu önler ve ölümünü artırır. 5-FU antimetabolit kemoterapötiktir ve DNA ve RNA sentezi inhibisyonu yoluyla skar formasyonunu azaltır. Kolşisin ise bu bahsettiğimiz etkilerin neredeyse hepsine sahip bir ilaçtır. Tübüllerde depolimerizasyon, doğal ve kazanılmış immün yanıtın baskılanması, nötrofil kemotaksisinin ve fonksiyonlarının inhibisyonu ve antifibrotik etki gibi fibrozisi önleyici bir çok etkisi vardır. Yani kombinasyon tedavileri yerine tek başına bir çok ilacın yapabildiği etkinliğe sahiptir.

Şu ana kadar ratlarda üretra darlığı tedavisinde kolşisin kullanılarak yapılmış çalışma bulunmamaktadır. İnsanlarda ise üretra darlığında kolşisin kullanımına dair yapılan tek çalışma Sinanoğlu ve ark. tarafından 2018 yılında yapılmıştır (102). Retrospektif özellik taşımaktadır. Bu çalışmada internal üretrotomi sonrası bir gruba kolşisin verilmiş, yaş uyumlu diğer gruba kolşisin verilmemiştir. Sonuç olarak kolşisin verilen grupta anlamlı olarak daha az nüks izlenmiştir. Ancak bu çalışmada histopatolojik ve radyolojik değerlendirmenin olmaması yapılan çalışmanın zayıf yönüdür.

Üretra darlığı tedavisinde medikal ajanlara yönelmenin bir diğer nedeni cerrahi prosedürlerin oluşturduğu mali yüküdür. Ülkemizde üretra darlığı tedavisinin maddi yüküne dair çalışma bulunmamaktadır ve bu konuda en kapsamlı çalışmalar ABD verileri ile yapılmıştır. 2004 yılında yayınlanan bir makalede ilk basamak olarak üretral dilatasyon veya DVIU yapılan hastalarda tedavi başarısızlığı sonrası üretroplasti yapılırsa bu tedavinin maliyeti hasta başına 8799\$ olarak hesaplanmıştır (123). Tercih edilen ilk yöntem üretroplasti olursa bu maliyet 7722\$, başarısızlık durumunda yapılan ikinci üretroplastinin maliyeti ise 15,555\$ olarak saptanmıştır (123). Eğer hastada tekrarlayan darlıklar nedeniyle 3 veya daha fazla girişim gerekirse bu maliyetin 24,853-77,059\$'a kadar arttığı görülmüştür (124). Bu yüksek maliyetler nükslerin önlenmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu nüksleri önlemede daha ucuz prosedürlere gereksinim olduğu görülmektedir. Bizim çalıştığımız ajan olan kolşisinin ABD'de 60 kapsüllük formununun fiyatı yaklaşık olarak 55-60\$ aralığında değişmektedir. Günde 2 tablet kullanımı uygun doz formu olduğu için bir kutu bir ay hastaya yetmektedir ve senelik 12 kutu olan ihtiyacın maliyeti 660-720\$ olarak görünmektedir. Cerrahi prosedürler ile kıyaslandığında kolşisinin maliyetinin oldukça düşük olması bu ajan üzerine çalışmamızın bir diğer nedenidir.

6. SONUÇLAR

Ratlarda üretra travması sonrası fibrozis üzerine kolşisinin etkinliğini değerlendirdiğimiz çalışmamız deneysel üretra travmatizasyonu oluşumu ve kolşisinin üretral spongiofibrozis üzerine etkisinin araştırıldığı iki koldan oluşmaktadır. İlk basamakta branül iğnesi ile saat 12 yönünden yapılan travmatizasyon tüm parametrelerde olmasa bile istatistiksel olarak anlamlı etki oluşturmuş ve rat üretrasında deneysel spongiofibrozis oluşturmak için etkili bir yöntem olarak literatürdeki diğer yöntemlerle kıyaslanabilir sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda kullanılan malzemelerin ucuz olması, kolay bulunabilmesi ve travmatizasyon prosedürünün kısa sürmesi diğer yöntemlere göre bir avantaj sağlamaktadır. Çalışmamızda kolşisinin üretra travmatizasyonu sonrası spongiofibrozis gelişimi üzerine önleyici etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktörlere baktığımızda gruplarda yer alan rat sayısının homojen olmaması ve kolşisinin uygun doku konsantrasyonunun bilinmemesi sayılabilir. Daha homojen gruplar ve iyi ayarlanmış kolşisin dozu aralıklarıyla planlanacak çalışmalar, ilacın üretra darlığı üzerine olan etkisinin anlaşılmasına yeni katkılar sağlayabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S1-7.
2. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol*. 2007;177(5):1667-74.
3. Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology*. 2005;65(6):1055-8.
4. Lumen N, Hoebeke P, Willemsen P, De Troyer B, Pieters R, Oosterlinck W. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol*. 2009;182(3):983-7.
5. Das S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans--a review. *World J Urol*. 2000;18(6):382-7.
6. Rourke KF, Jordan GH. Primary urethral reconstruction: the cost minimized approach to the bulbous urethral stricture. *J Urol*. 2005;173(4):1206-10.
7. Nagler A, Gofrit O, Ohana M, Pode D, Genina O, Pines M. The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type i synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. *J Urol*. 2000;164(5):1776-80.
8. Andersen HL, Duch BU, Gregersen H, Nielsen JB, Orskov H. The effect of the somatostatin analogue lanreotide on the prevention of urethral strictures in a rabbit model. *Urol Res*. 2003;31(1):25-31.
9. Khera M, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin type A: a novel approach to the treatment of recurrent urethral strictures. *J Urol*. 2004;172(2):574-5.
10. Mazdak H, Meshki I, Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *Eur Urol*. 2007;51(4):1089-92; discussion 92.
11. Sciarra A, Salciccia S, Albanesi L, Cardi A, D'Eramo G, Di Silverio F. Use of cyclooxygenase-2 inhibitor for prevention of urethral strictures secondary to transurethral resection of the prostate. *Urology*. 2005;66(6):1218-22.
12. Attwater HL. Surgery of urethral stricture. *Br Med J*. 1948;2(4566):85.
13. Brandes SB, Heyns CF. History of urethral stricture and its management from the 18th to 20th century. *Urethral Reconstructive Surgery*: Springer; 2008. p. 347-54.
14. Urethral Strictures. Montréal (QC): SIU (Société Internationale d'Urologie), ICUD (International Consultation on Urological Diseases); 2010.
15. Anger JT, Santucci R, Grossberg AL, Saigal CS. The morbidity of urethral stricture disease among male medicare beneficiaries. *BMC urology*. 2010;10(1):3.
16. Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*. 2013;81(1):191-6.
17. Afsar H, Sozduyar N. Urethral manipulation syndrome (Kelamy syndrome): acquired ventral penile deviation. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1992;64(4):349-51.
18. Elhilali MM, Hassouna M, Abdel-Hakim A, Teijeira J. Urethral stricture following cardiovascular surgery: role of urethral ischemia. *J Urol*. 1986;135(2):275-7.
19. Mundy AR, Andrich DE. Urethral strictures. *BJU Int*. 2011;107(1):6-26.
20. Tanagho EA MJ. *Smith's General Urology*. 14th ed. EA T, editor. New York, United States: McGraw-Hill Education - Europe; 1995. 658-72 p.
21. Gillenwater JY GJ, Howards SS, Mitchell ME. *Adult and Pediatric Urology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2002.
22. Atak M. üretra darlığında lazer internal üretrotominin etkinliği [Uzmanlık Tezi]. Zonguldak: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi; 2009.

23. Uygur MC, Gulerkaya B, Altug U, Germiyanoglu C, Erol D. 13 years' experience of penile fracture. *Scand J Urol Nephrol.* 1997;31(3):265-6.
24. Cheng L, Li S, Wang Z, Huang B, Lin J. A brief review on anterior urethral strictures. *Asian J Urol.* 2018;5(2):88-93.
25. Kjaergaard B, Walter S, Bartholin J, Andersen J, Nøhr S, Beck H, et al. Prevention of urethral stricture recurrence using clean intermittent self-catheterization. *British journal of urology.* 1994;73(6):692-5.
26. Mangera A, Chapple C. Management of anterior urethral stricture: an evidence-based approach. *Current opinion in urology.* 2010;20(6):453-8.
27. Ramchandani P, Banner MP, Berlin JW, Dannenbaum MS, Wein AJ. Vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy: efficacy of transurethral balloon dilation. *Radiology.* 1994;193(2):345-9.
28. Ishii G, Naruoka T, Kasai K, Hata K, Omono H, Suzuki M, et al. High pressure balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy. *BMC Urol.* 2015;15:62.
29. Sachse H. [Treatment of urethral stricture: transurethral slit in view using sharp section]. *Fortschr Med.* 1974;92(1):12-5.
30. Stone AR, Randall JR, Shorrock K, Peeling WB, Rose MB, Stephenson TP. Optical urethrotomy--a 3-year experience. *Br J Urol.* 1983;55(6):701-4.
31. Pansadoro V, Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. *J Urol.* 1996;156(1):73-5.
32. Steenkamp JW, Heyns CF, de Kock ML. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *J Urol.* 1997;157(1):98-101.
33. Heyns CF, Steenkamp JW, De Kock ML, Whitaker P. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? *J Urol.* 1998;160(2):356-8.
34. Zehri AA, Ather MH, Afshan Q. Predictors of recurrence of urethral stricture disease following optical urethrotomy. *Int J Surg.* 2009;7(4):361-4.
35. Jin T, Li H, Jiang LH, Wang L, Wang KJ. Safety and efficacy of laser and cold knife urethrotomy for urethral stricture. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(12):1589-95.
36. Dutkiewicz SA, Wroblewski M. Comparison of treatment results between holmium laser endourethrotomy and optical internal urethrotomy for urethral stricture. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(3):717-24.
37. De Vocht T, Van Venrooij G, Boon T. Self-expanding stent insertion for urethral strictures: a 10-year follow-up. *BJU international.* 2003;91(7):627-30.
38. Chong T, Fu DL, Li HC, Zhang HB, Zhang P, Gan WM, et al. Rapamycin inhibits formation of urethral stricture in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):47-52.
39. Baskin LS, Constantinescu SC, Howard PS, McAninch JW, Ewalt DH, Duckett JW, et al. Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 2):642-7.
40. Bradner WT. Mitomycin C: a clinical update. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(1):35-50.
41. Ayyildiz A, Nuhoglu B, Gulerkaya B, Caydere M, Ustun H, Germiyanoglu C, et al. Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. *Int J Urol.* 2004;11(12):1122-6.
42. Hradec E, Jarolim L, Petrik R. Optical internal urethrotomy for strictures of the male urethra. Effect of local steroid injection. *Eur Urol.* 1981;7(3):165-8.
43. Ergün O, Güzel A, Armağan A, Koşar A, Ergün AG. 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. *International urology and nephrology.* 2015;47(6):909-13.

44. Gücük A, Tuygun C, Burgu B, Öztürk U, Dede O, İmamoğlu A. The short-term efficacy of dilatation therapy combined with steroid after internal urethrotomy in the management of urethral stenoses. *Journal of endourology*. 2010;24(6):1017-21.
45. Modh R, Cai PY, Sheffield A, Yeung LL. Outcomes of Direct Vision Internal Urethrotomy for Bulbar Urethral Strictures: Technique Modification with High Dose Triamcinolone Injection. *Adv Urol*. 2015;2015:281969.
46. Tabassi KT, Yarmohamadi A, Mohammadi S. Triamcinolone injection following internal urethrotomy for treatment of urethral stricture. *Urology Journal*. 2011;8(2):132-6.
47. Fu D, Chong T, Li H, Zhang H, Wang Z. Docetaxel inhibits urethral stricture formation, an initial study in rabbit model. *PloS one*. 2014;9(11):e112097.
48. Chung JH, Kang DH, Choi HY, Jeong TY, Ha U-S, Han JH, et al. The effects of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose in preventing recurrence of urethral stricture after endoscopic internal urethrotomy: a multicenter, randomized controlled, single-blinded study. *Journal of endourology*. 2013;27(6):756-62.
49. Sangkum P, Yafi FA, Kim H, Bouljihad M, Ranjan M, Datta A, et al. Collagenase Clostridium histolyticum (Xiaflex) for the Treatment of Urethral Stricture Disease in a Rat Model of Urethral Fibrosis. *Urology*. 2015;86(3):647 e1-6.
50. Uyeturk U, Gucuk A, Firat T, Kemahli E, Kukner A, Ozyalvacli ME. Effect of mitomycin, bevacizumab, and 5-Fluorouracil to inhibit urethral fibrosis in a rabbit model. *J Endourol*. 2014;28(11):1363-7.
51. Nikolavsky D, Manwaring J, Bratslavsky G, Caza T, Landas S, Hryniewicz-Jankowska A, et al. Novel Concept and Method of Endoscopic Urethral Stricture Treatment Using Liquid Buccal Mucosal Graft. *J Urol*. 2016;196(6):1788-95.
52. Jordan G, McCammon K. *Surgery of the penis and urethra*. Campbell-Walsh urology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
53. Guralnick ML, Webster GD. The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients. *J Urol*. 2001;165(5):1496-501.
54. Morey AF, Kizer WS. Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach--what are the limits? *J Urol*. 2006;175(6):2145-9; discussion 9.
55. Xie H, Xu YM, Xu XL, Sa YL, Wu DL, Zhang XC. Evaluation of erectile function after urethral reconstruction: a prospective study. *Asian J Androl*. 2009;11(2):209-14.
56. Morey AF, Watkin N, Shenfeld O, Eltahawy E, Giudice C. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra--primary anastomosis. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S23-6.
57. Orandi A. One-stage urethroplasty. *Br J Urol*. 1968;40(6):717-9.
58. Quartey JK. One-stage penile/preputial cutaneous island flap urethroplasty for urethral stricture: a preliminary report. *J Urol*. 1983;129(2):284-7.
59. McAninch JW. Reconstruction of extensive urethral strictures: circular fasciocutaneous penile flap. *J Urol*. 1993;149(3):488-91.
60. Whitson JM, McAninch JW, Elliott SP, Alsikafi NF. Long-term efficacy of distal penile circular fasciocutaneous flaps for single stage reconstruction of complex anterior urethral stricture disease. *J Urol*. 2008;179(6):2259-64.
61. Memmelaar J. Use of bladder mucosa in a one-stage repair of hypospadias. *The Journal of urology*. 1947;58(1):68-73.
62. Ransley PG, Duffy PG, Oesch IL, Van Oyen P, Hoover D. The use of bladder mucosa and combined bladder mucosa/preputial skin grafts for urethral reconstruction. *J Urol*. 1987;138(4 Pt 2):1096-8.
63. Palmer DA, Marcello PW, Zinman LN, Vanni AJ. Urethral Reconstruction with Rectal Mucosa Graft Onlay: A Novel, Minimally Invasive Technique. *J Urol*. 2016;196(3):782-6.
64. Xu YM, Qiao Y, Sa YL, Zhang J, Fu Q, Song LJ. Urethral reconstruction using colonic mucosa graft for complex strictures. *J Urol*. 2009;182(3):1040-3.

65. Sapezhko K. On treatments of urethral defects by the way of mucosal transplantation. *Khirurgicheskaya letopis*. 1894;4:775-83.
66. Humby G, Higgins TT. A one-stage operation for hypospadias. *British journal of surgery*. 1941;29(113):84-92.
67. Barbagli G, Selli C, di Cello V, Mottola A. A one-stage dorsal free-graft urethroplasty for bulbar urethral strictures. *Br J Urol*. 1996;78(6):929-32.
68. Asopa HS, Garg M, Singhal GG, Singh L, Asopa J, Nischal A. Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach. *Urology*. 2001;58(5):657-9.
69. Palminteri E, Manzoni G, Berdondini E, Di Fiore F, Testa G, Poluzzi M, et al. Combined dorsal plus ventral double buccal mucosa graft in bulbar urethral reconstruction. *Eur Urol*. 2008;53(1):81-9.
70. Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Montorsi F, Turini D, Lazzeri M. Bulbar urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on the ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: are results affected by the surgical technique? *J Urol*. 2005;174(3):955-7; discussion 7-8.
71. Chapple C, Andrich D, Atala A, Barbagli G, Cavalcanti A, Kulkarni S, et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S31-47.
72. Breyer BN, McAninch JW, Whitson JM, Eisenberg ML, Mehdizadeh JF, Myers JB, et al. Multivariate analysis of risk factors for long-term urethroplasty outcome. *J Urol*. 2010;183(2):613-7.
73. Joshi PM, Barbagli G, Batra V, Surana S, Hamouda A, Sansalone S, et al. A novel composite two-stage urethroplasty for complex penile strictures: A multicenter experience. *Indian J Urol*. 2017;33(2):155-8.
74. Kulkarni S, Kulkarni J, Surana S, Joshi PM. Management of Panurethral Stricture. *Urol Clin North Am*. 2017;44(1):67-75.
75. Kulkarni S, Barbagli G, Sansalone S, Lazzeri M. One-sided anterior urethroplasty: a new dorsal onlay graft technique. *BJU Int*. 2009;104(8):1150-5.
76. Eigsti O, Dustin Jr P. *Colchicine in Agriculture. Medicine, Biology and Chemistry* The Iowa State College Press, Ames, Iowa, USA. 1955.
77. Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout: with suggestions for further research. *Annals of the rheumatic diseases*. 1954;13(3):190.
78. Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine revisited. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1173(1):766-73.
79. Brossi A. Bioactive alkaloids. 4. Results of recent investigations with colchicine and physostigmine. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1990;33(9):2311-9.
80. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB, editors. *Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2015: Elsevier.
81. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Medicinal research reviews*. 2008;28(1):155-83.
82. Ganguly A, Yang H, Zhang H, Cabral F, Patel KD. Microtubule dynamics control tail retraction in migrating vascular endothelial cells. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(12):2837-46.
83. Maldonado EN, Patnaik J, Mullins MR, Lemasters JJ. Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells. *Cancer research*. 2010;70(24):10192-201.
84. Meshki J, Douglas SD, Hu M, Leeman SE, Tuluc F. Substance P induces rapid and transient membrane blebbing in U373MG cells in a p21-activated kinase-dependent manner. *PloS one*. 2011;6(9).
85. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Current rheumatology reports*. 2008;10(3):218.

86. Phelps P. Polymorphonuclear leukocyte motility in vitro. IV. Colchicine inhibition of chemotactic activity formation after phagocytosis of urate crystals. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1970;13(1):1-9.
87. Gagné V, Marois L, Levesque J-M, Galarneau H, Lahoud MH, Caminschi I, et al. Modulation of monosodium urate crystal-induced responses in neutrophils by the myeloid inhibitory C-type lectin-like receptor: potential therapeutic implications. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(4):R73.
88. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994-1002.
89. Roberge CJ, Gaudry M, de Medicis R, Lussier A, Poubelle PE, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. IV. Specific inhibition of tyrosine phosphorylation by colchicine. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1722-9.
90. Korkmaz S, Erturan I, Naziroglu M, Uguz AC, Cig B, Ovey IS. Colchicine modulates oxidative stress in serum and neutrophil of patients with Behcet disease through regulation of Ca(2)(+) release and antioxidant system. *J Membr Biol*. 2011;244(3):113-20.
91. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41.
92. Fordham J, Kirwan J, Cason J, Currey H. Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Annals of the rheumatic diseases*. 1981;40(6):605-8.
93. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood*. 2008;112(5):1794-803.
94. Mizumoto N, Gao J, Matsushima H, Ogawa Y, Tanaka H, Takashima A. Discovery of novel immunostimulants by dendritic-cell-based functional screening. *Blood*. 2005;106(9):3082-9.
95. Marin-Esteban V, Charron D, Gelin C, Mooney N. Chemotherapeutic agents targeting the tubulin cytoskeleton modify LPS-induced cytokine secretion by dendritic cells and increase antigen presentation. *J Immunother*. 2010;33(4):364-70.
96. Li C, Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, Park CW, Park JH, et al. Colchicine decreases apoptotic cell death in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Lab Clin Med*. 2002;139(6):364-71.
97. Sandbo N, Ngam C, Torr E, Kregel S, Kach J, Dulin N. Control of myofibroblast differentiation by microtubule dynamics through a regulated localization of mDia2. *J Biol Chem*. 2013;288(22):15466-73.
98. Abanonu GB, Daskin A, Akdogan MF, Uyar S, Demirtunc R. Mean platelet volume and beta-thromboglobulin levels in familial Mediterranean fever: effect of colchicine use? *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):661-4.
99. Terekeci HM, Oktenli C, Ozgurtas T, Nalbant S, Top C, Celik S, et al. Increased asymmetric dimethylarginine levels in young men with familial Mediterranean fever (FMF): is it early evidence of interaction between inflammation and endothelial dysfunction in FMF? *J Rheumatol*. 2008;35(10):2024-9.
100. Tong DC, Wilson AM, Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart*. 2016;102(13):995-1002.
101. Safarinejad M. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *International journal of impotence research*. 2004;16(3):238.
102. Sinanoglu O, Kurtulus FO, Akgun FS. Long-term Effect of Colchicine Treatment in Preventing Urethral Stricture Recurrence After Internal Urethrotomy. *Urol J*. 2018;15(4):204-8.
103. Colchicine: Drug Information Uptodate: Wolters Kluwer; Ocak 2020 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/colchicine-drug->

information?search=colchicine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.

104. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2008;214(2):199-210.
105. Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22:S79-S84.
106. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000;407(6801):258-64.
107. Li Y, Jiang D, Liang J, Meltzer EB, Gray A, Miura R, et al. Severe lung fibrosis requires an invasive fibroblast phenotype regulated by hyaluronan and CD44. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208(7):1459-71.
108. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient expression of IL-1 β induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2001;107(12):1529-36.
109. Miyazaki Y, Araki K, Vesin C, Garcia I, Kapanci Y, Whitsett J, et al. Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(1):250-9.
110. Hinz B, Celetta G, Tomasek JJ, Gabbiani G, Chaponnier C. Alpha-smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity. *Molecular biology of the cell*. 2001;12(9):2730-41.
111. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nature medicine*. 2012;18(7):1028.
112. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(12):953-64.
113. Gasse P, Riteau N, Vacher R, Michel M-L, Fautrel A, Di Padova F, et al. IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. *PloS one*. 2011;6(8).
114. Chiamonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(6):777-85.
115. Lumen N, Hoebeke P, Willemsen P, De Troyer B, Pieters R, Oosterlinck W. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *The Journal of urology*. 2009;182(3):983-7.
116. Meria P, Anidjar M, Brouland JP, Teillac P, Le Duc A, Berthon P, et al. An experimental model of bulbar urethral stricture in rabbits using endoscopic radiofrequency coagulation. *Urology*. 1999;53(5):1054-7.
117. Andersen H, Duch B, Nielsen J, Joergensen B, Ledet T. An experimental model for stricture studies in the anterior urethra of the male rabbit. *Urological research*. 2003;31(6):363-7.
118. Delai F, Ziming W, Tie C, Hecheng L, Huibo Z, Peng Z, et al. Development and characterization of urethral stricture model in rabbits. *Journal of Medical Colleges of PLA*. 2010;25(6):351-8.
119. Faydacı G, Tarhan F, Tuncer M, Eryıldırım B, Celik O, Keser SH, et al. Comparison of two experimental models for urethral stricture in the anterior urethra of the male rabbit. *Urology*. 2012;80(1):225. e7-. e11.
120. Sievert K-D, Selent-Stier C, Wiedemann J, Greiner T-O, Amend B, Stenzl A, et al. Introducing a large animal model to create urethral stricture similar to human stricture disease: a comparative experimental microscopic study. *The Journal of urology*. 2012;187(3):1101-9.
121. Sangkum P, Gokce A, Tan RB, Bouljihad M, Kim H, Mandava SH, et al. Transforming growth factor- β 1 induced urethral fibrosis in a rat model. *The Journal of urology*. 2015;194(3):820-7.

122. Kumar S, Garg N, Singh SK, Mandal AK. Efficacy of optical internal urethrotomy and intralesional injection of Vatsala-Santosh PGI tri-inject (triamcinolone, mitomycin C, and hyaluronidase) in the treatment of anterior urethral stricture. *Advances in urology*. 2014;2014.
123. Greenwell T, Castle C, Andrich D, MacDonald J, Nicol D, Mundy A. Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. *The Journal of urology*. 2004;172(1):275-7.
124. Blaschko SD, Harris CR, Zaid UB, Gaither T, Chu C, Alwaal A, et al. Trends, utilization, and immediate perioperative complications of urethroplasty in the United States: data from the national inpatient sample 2000-2010. *Urology*. 2015;85(5):1190-4.



EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı



T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0054

01.07.2019

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Hayvan modelinde meydana getirilen akut üretra yaralanması sonrasında kolşisinin fibrotik süreç üzerine etkisinin araştırılması.

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Dr.Mümtaz DADALI. Uzmanlık Tezi
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi **Üroloji** Anabilim Dalı
(Ast.Dr.Ramazan Samet Çetinkaya, Dr.Mümtaz Dadalı, Dr.Asuman Kilitçi)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):

KARAR:

587.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“~~OLMADIĞINA~~” “OYBİRLİĞİ” / “~~OYÇOKLUĞU~~” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “~~VERİLMEMİŞTİR~~”.

Prof.Dr.Uğur KOÇER

Doç.Dr.Nezih SUNGUR

Ahmet Zeki GÜLER
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

Doç.Dr.Gökhan KOCA
(Raportör)

Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN
(Raportör ve Kurul Sekreteri)

Gülcan BAŞEĞMEZ
(Sivil Üye)

Ek 2: Anabilim dalı onay yazısı

T.C.
Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Konu: Uzmanlık Tezi Hakkında
13.06.2018

Sn. Dr. R. Samet ÇETİNKAYA,

Üroloji Anabilim Dalının 12.06.2018 tarihinde yapılan akademik kurulu kararınca uzmanlık öğrencisi Dr. R.Samet ÇETİNKAYA'ya uzmanlık tezi olarak "Hayvan modelinde meydana getirilen akut üretra yaralanması sonrasında kolşisinin fibrotik süreç üzerine etkisinin araştırılması" konusunun verilmesine, tez danışmanı olarak Dr. Öğretim Üyesi Mümtez DADALI'nın görevlendirilmesine karar verilmiştir.

Gereği için bilgilerinizi rica ederim.



Prof. Dr. Ayhan KARABULUT
Üroloji AD. Başkanı