

BÖLÜM 20

ÜRETRA DARLIKLARINDA LOKAL TEDAVİ ARAYIŞLARI

Fatih EKREN¹

GİRİŞ

Üretra darlığı genellikle üriner sisteme yapılan üretral kateterizasyon, endoskopik üriner sistem cerrahileri gibi iyatrojenik nedenler ile oluşmaktadır. Travma, geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, üriner sistem taş hastalığı da üretra darlığına sebep olan diğer başlıca nedenlerdir. Üretra darlıkları transüretral yolla yapılan müdahaleler ile çoğunlukla tedavi edilebilen bir hastalık olmakla beraber tekrarlayıcı olması özelliği ile hastanın yineleyen tedavi ihtiyacı duyması ve üriner enfeksiyon, işeme zorluğu gibi yakınmalar oluşturması sonucunda kişinin hayat kalitesini bozmaktadır. Günümüzde üretroplasti üretra darlıkları için altın standart tedavi halini almıştır. Sık tekrarlayan tedavi gereksinimleri, üretroplasti ihtiyacı, üretroplasti için greft gereksinimi gibi nedenler ile alternatif tedavi yaklaşımları yönünden üretra darlıklarının tedavisinde birçok deneysel çalışma yapılmış ve gelecek dönemde de yapılmaya devam edecektir.

ÜRETRA ANATOMİSİ

Erkek üretrası genito-üriner membran ile anterior ve posterior üretra olarak iki ayrı bölüme ayrılan 18-20 cm uzunlukta ve 8-9 mm çapta mesane içerisinde depolanmış idrarın dış üretral meatus ile vücut dışına atılımını sağlayan tübüler bir yapıdır. Anterior üretra, korpus spongiosum ile sarılı olarak; dış üretral meatus, üretranın en dar kısmı olan fossa navikularis, penil üretra ve bulber üretra bölümlerinden oluşmaktadır. Posterior üretra ise membranöz üretra, prostatik üretra ve mesane boynu bölümlerini kapsar. Üretra posterior üretra bölümünde transisyonel epitel ile örtülü iken bulber ve penil üretrada psödostratifiye kolumnar epitel, fossa navikulariste ise nonkeratinize skuamöz epitel ile döşelidir. Cowper bezi ve Littre bezleri üretraya açılan salgı bezleridir(1).

¹ Op. Dr. İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği
fekren@gmail.com

Kadın üretrası erişkin kadınlarda yaklaşık 4 cm uzunluğa sahip olup detrüsor kasının devamı olan dışta sirküler ve içte longitudinal tabaka olmak üzere iki kas tabakası içermektedir. Bu iki kas tabakası distale doğru incelerek kalın bir kollajen halkası şeklinde sonlanır (Lyon Halkası) (2).

ÜRETRA DARLIKLARI

Dünya sağlık örgütü üretra darlığı olarak anterior üretrada oluşan darlıkları kabul etmiş, posterior üretrada oluşan darlıkları ise üretral kontraktür veya üretral stenoz olarak tanımlamıştır. Anterior üretrada gelişen bazen korpus spongiosumun da etkilendiği fibrotik skar oluşması üretra darlığı olarak tanımlanabilir. Erkeklerin %0.2-1.2'sinin etkilendiği ve 55 yaş üzerinde sıklığının arttığı bu durum tedavi edilmez ise işeme disfonksiyonuna bağlı üriner retansiyon, enfeksiyon, üretra veya mesane taşı, böbrek yetmezliği gibi bir çok komplikasyona neden olabilir (3,4).

Üretra darlığı etyolojisi darlığın yerine göre farklılıklar göstermektedir. Penil üretra darlıklarında %40 oranında iyatrojenik nedenler ön planda olup %40 oranında inflamasyon-liklen skleroz-enfeksiyon, %15 idiyopatik, %5 travmatik etyolojiler belirtilmektedir. Bulber üretra darlıklarında ise bu dağılım %40 idiyopatik, %35 iyatrojenik, %15 pelvik travma-fraktür, %10 inflamasyon olarak sıralanmıştır. Posterior üretra darlıklarında ise pelvik fraktür veya cerrahi girişimlere bağlı üretral yaralanmalar suçlanmaktadır (1).

Kadın üretra darlıklarının etyolojisi net olarak ortaya konamamıştır. Çoğunlukla idiyopatik olarak tanımlanmış olsa da uzun süreli kateter kullanımı, zor doğumlara bağlı travmalar, pelvik radyasyon, pelvik fraktürlere bağlı üretral travmalar, transüretral endoskopik girişimler, akut veya kronik üretrit ve sistit tanımlanabilen başlıca üretral darlık nedenleridir (2).

Üretra darlığı tanısı ve değerlendirilmesinde ilk aşama klinik öykü alınması ile başlamaktadır. Birçok olgu üretra darlığına bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle başvurmaktadır. Temel üretra darlık yakınmaları idrar yaparken zorlanma, idrar kesesinin tam boşaltılamaması, zayıf idrar akımı, idrar bitiminde damlama, sık idrar yapma şeklinde sıralanabilir. Fizik muayenede çok fazla bulgu olmamakla beraber anterior üretrada bulunan fibrotik dokular palpe edilebilir. Üretra darlığı düşünülen kişilerde tam idrar analizi ve üroflowmetre ile değerlendirmeye başlanır. İdrar yolu enfeksiyonu varlığı değerlendirilmelidir. Üroflowmetrede darlık paterninde düşük debili ve uzun süreli idrar akımı varlığı gözlenir. Ultrasonografi üst üriner sistemin durumu, mesane içerisinde patolojik oluşum varlığı ve de işeme sonrası rezidü idrar miktarı konusunda bilgi sağlar. Altın standart değeren-

dirme olan retrograd üretrografi anterior üretra darlığı konusunda yeterli olabilirken posterior üretra darlıklarında voiding sistoüretrografi ile kombinasyonu yararlı olabilir. Sistoüretroskopi tanısal amaçla yapılabilecek bir diğer işlemdir. Darlığın varlığı ve durumu hakkında görsel olarak bilgi sağlar (1,3).

ÜRETRA DARLIKLARINDA TEDAVİ

'Üretral Dilatasyon' üretra darlığı tedavisinde kullanılan en eski metoddur. Amaç spongiofibrozun artmadan uzayarak incelmesidir. Metal dilatatör, balon dilatatör, nelaton sonda ile uygulanabilen bir yöntemdir. Genelde ek girişimi kaldıramayacak durumda olan kişilerde tercih edilir. Geçici bir çözüm yoludur. Üretral dilatasyonun internal üretrotomiye göre rekürrens ve komplikasyon oranları açısından farkı olmadığını gösteren yayınlar da vardır (1, 3,5-7).

İnternal Üretrotomi üretra darlıkları için kullanılan transüretral yol ile darlığın kesilerek açılması prensibine dayanan yöntemdir. Soğuk bıçak kullanarak yapılan bir işlemdir. Sekonder yara iyileşmesine bırakılan dokunun epitelize olması ile yeni üretral lümen oluşması sağlanır. Epitelizasyon yara kontraksiyonundan önce olur ise işlem başarılı olur. Yumuşak darlık, 1 cm'den kısa bulber darlık başarı oranının daha yüksek olduğu darlıklardır. 3 ay içinde nüks eden darlık, 2 kez başarısız olan üretrotomi varlığında ürteroplasti tercih edilmelidir(1).

Üretroplastisi üretral darlıklarda açık cerrahi ile onarım yöntemidir. Uygulanan birçok üretroplastisi yöntemi mevcuttur. Maliyet etkinlik hesaplamaları ile değerlendirildiğinde ilk basamak tedavi yöntemi her ne kadar endoskopik tedavi yöntemleri olsa da altın standart tedavi yöntemi olarak üretroplastisi kabul edilmektedir. Üretrotomi ile üretroplastisiyi karşılaştıran birçok çalışma sonucunda uzun dönem başarı oranları üretroplastide %85-90 iken üretrotomide %20-30 arasında bulunmaktadır (3, 8-11).

ÜRETRA DARLIKLARINDA DİĞER TEDAVİ UYGULAMALARI

Üretral Stent

Üretral stent uygulamaları üretral dilatasyon ya da üretrotomi sonrası darlık bölgesine yerleştirilerek üretral pasajın korunmasını amaçlamaktadır. Birçok çeşit üretral stent uygulanmıştır.

Urolume (AMS, Minnesota, ABD) ilk defa 1988 yılında üretra darlığı tedavisi için bir minimal invaziv yöntem olarak tanıtılmıştır(12). Urolume kullanımına bağlı olarak stent migrasyonu, stent içi doku oluşumuna bağlı darlık gelişimi, hematüri, stent enkrustasyonu, tekrar cerrahi ihtiyacı, üriner inkontinans, ereksiyon

ve ejakulasyon sorunları, idrar bitiminde damlama, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gibi komplikasyonlar izlenmiştir (13,14).

Memokath nitinol çıkarılabilir bir üretral stenttir. Prostatik obstrüksiyonlar, detrüsor dissinerjisi gibi patolojilerde de kullanılmaktadır(15). Memokath kullanımını sadece dilatasyon yada üretrotomi yapılanlara göre 3,5 kat daha uzun süreli uygun üretral açıklık sağlamıştır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, penil ağrı, hematüri, stent migrasyonu Memokath kullanımına bağlı komplikasyonlardır (15,16).

Avrupa Üroloji Derneği üretral stent kullanımını birincil tedavi olarak önermemektedir, üretral stent nüks eden üretral darlık vakalarında eğer üretroplasti için uygun hasta değil ise veya üretroplastiyi kabul etmiyor ise bir tedavi seçeneği olabilir (17). Hindistan üroloji derneği de üretral stent kullanımını önermemektedir. Eğer stent kullanılmış ve başarısız olmuş ise stentin çıkarılarak üretroplasti uygulanmasını önermektedir (18).

Üretrotomide Alternatif Enerji Uygulamaları

Konvansiyonel olarak üretra darlığına yönelik yapılan üretrotomi soğuk bıçak insizyonu temelindedir. Soğuk bıçak kullanımına bağlı oluşan skar dokusunu ve buna bağlı rekürrens azaltılması için lazer enerjisi kullanımı fikri ortaya çıkmıştır (19).

Diode lazer kullanımı ile yapılan üretrotomi çalışmalarında umut vadeden sonuçlara ulaşılmış olsa da mevcut çalışma sayısının azlığı dikkate alındığında yeterli kanıt düzeyine ulaşılamamıştır (20,21). Argon lazer kullanımında da rekürrens oranı yüksekliği belirten az sayıda çalışma mevcuttur (22). KTP lazer ile yapılan çalışmalar soğuk bıçak ile benzer sonuçlar göstermektedir (1). Thulium lazer ile yapılan 24 ay takipli çalışma sonucunda %76 başarı oranı bildirilmiş ve etkin ve güvenli bir uygulama olduğu rapor edilmiştir (23). Neodymium:YAG lazer ile yapılan çalışmalar kısa darlıklarda başarılı sonuçlar ortaya koyduğunu fakat komplike darlıklarda başarısının düşük olduğunu, bunun yanında kısa dönem sonuçları daha iyi olsa da uzun dönem sonuçlarında soğuk bıçağa bir üstünlüğü olmadığını ortaya koymuştur (24, 25). Holmiyum:YAG lazer kullanılan üretrotomi sonuçlarında erken dönem sonuçları soğuk bıçağa göre daha iyi bulan çalışmalar olsa da genel başarı sonuçları soğuk bıçak ile benzer düzeydedir (26-28)

Plazmakinetik bipolar üretrotomi soğuk bıçak üretrotomiye alternatif kullanılan bir yöntem olarak bakıldığında erken dönem sonuçları daha iyi görünmek ile birlikte uzun dönem sonuçları benzer olan güvenilir bir uygulama olarak düşünülebilir (29-31).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler kollajen ve glikozaminoglikan sentezini azaltarak, inflamatuvar mediatör sentezini azaltarak skar oluşumunu azaltmaktadır (32). Tavşanlarda yapılan hayvan deneyinde 40 mg triamcinolone enjeksiyonu ile daha ılımlı fibrozis, daha az fibroblast ve daha az kollajen demeti düzensizliği varlığı gösterilmiştir (33). Eltahawy ve ark. mesane boynu kontraktürü olgularında holmiyum lazer insizyonu sonrası kontraktür bölgesine 80 mg triamcinolone enjeksiyonu uygulaması ile 2 yıllık takipte %83 başarı oranı bildirmişlerdir (34). Üretra darlığı nedeniyle ürotomi yapılan 34 hastaya işlem sonrası triamcinolone enjeksiyonu uygulandığı çalışmalarında Tabassi ve ark kontrol grubuna göre komplikasyon ve rekürrens oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptamazken rekürrens zamanı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulunmuştur (35). Lezyon içine triamcinolone uygulanan bir başka çalışmada ise rekürrens oranı daha düşük ve rekürrens zamanı daha uzun bulunmuştur (36). Triamcinolone kullanımı ile üretral darlık rekürrensinde azalma bildiren birçok başka çalışma mevcuttur (37-39). Bir başka kortikosteroid uygulaması ise metilprednizolon 40-120 mg submukozal enjeksiyonu ile rekürrens oranında %100'e karşılık %81 şeklinde azalma bildiren Korhonen ve ark tarafından yapılmıştır. Yıldırım ve ark da internal ürotomi sonrası 40 mg metilprednizolon enjeksiyonu ile rekürrens oranının azaldığını göstermişlerdir (40).

Mitomisin-C

Mitomisin-C (MMC) 1963 yılından bu yana klinik uygulamada olan anti-proliferatif, skar oluşumunu engelleyen bir ajandır. Bu etkisini fibroblast proliferasyonunu, kolajen birikimini engelleyerek yapmaktadır (15). Mesane boynu darlığı olan hastalarda radyal ürotomi sonrası intralezyonel MMC uygulandığında bir uygulama ile %72, iki uygulama ile %89 başarı varlığı belirtilmiştir (41). Ayyıldız ve ark ürotom bıçağı ile ratlarda oluşturulan üretra darlığında intraüretral yolla uygulanan 2 mg/L MMC ve 10 mg/L MMC ile 14. Günde yapılan değerlendirmede her iki grupta da kontrol gruba göre anlamlı olacak şekilde inflamatuvar hücre ve üretral fibrozis açısından anlamlı azalma saptamışlardır. İki çalışma grubu arasında ise anlamlı fark bulunmamışlardır (42). Bir diğer rat deneyinde de MMC uygulanan grupta üretral hücre proliferasyonu ve hücrelerde DNA hasarının daha az olduğu ortaya konmuştur (43). Hayvan çalışmaları ile MMC ile üretral darlıkta olumlu sonuçlar alan çalışmalar mevcuttur (33, 44). Anterior üretra darlığı olan 40 erkek ile yapılan submukozal 0.1 mg MMC enjeksiyonu ile 6 ay sonra yapılan kontrolde %10 nüks darlık oluşurken kontrol grubunda ise bu oran %50 düzeyinde izlenmiştir (45). Ali ve ark daha geniş serili benzer çalışmalarında da ben-

zer sonuca ulaşmışlardır(%14,1'e karşılık %36.9). Rekürrense kadar geçen süre de anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (46). İntraüretral olarak 0,8 mg MMC içeren hidrojel uygulaması ile üretra darlığı rekürrensi %50'ye karşılık %10 oranında olacak şekilde düşük bulunmuştur(47). Mesane boynu kontraktürlerinde intralezyonel mitomisin/steroid uygulanması tekrarlayan olgularda denenebileceği Hindistan üroloji derneği kılavuzunda belirtilmektedir (18).

Mezenkimal kök hücre

Mezenkimal kök hücrelerin akciğer fibrozisi, karaciğer fibrozisi gibi birçok organda fibrozisi azalttığını gösteren hayvan deneyleri mevcuttur. Bu etkisinin tam mekanizması ortaya konamamıştır. Birçok fibrojenetik parametreyi etkilediği, immunsupresyon oluşturduğu, transforming growth faktör β -1 (TGF β -1) yolağını inhibe ettiği, oksidatif stresi azalttığı, eksternal matriks bozulmasını restore ettiği düşünülmektedir (48, 49). TGF β -1enjeksiyonu ile oluşturulan rat üretral darlık modelinde yağ dokudan elde edilen mezenkimal kök hücre enjeksiyonunun ultrason kontrolünde üretrada darlık grubuna göre daha az değişim oluşturduğu, kollajen ve elastin seviyelerinin daha az olduğu, endotelial ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunun daha fazla olduğu ve çeşitli fibrozis ilişkili genlerin ekspresyonunun daha az olduğu gösterilmiştir(50). Benzer şekilde dizayn edilen rat deneyinde adipoz doku kökenli kök hücre enjeksiyonu ile submukozal kollajen tip 1 ve 3 miktarında ve fibroziste azalma olduğu rapor edilmiştir (51). Mezenkimal kök hücre eksozomlarının köken aldıkları hücreye bağlı olarak parakrin özellikler gösterebileceği, kemik iliği kök hücreleri kökenli eksozomların doku ve organ fibrozisi tedavisinde etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Üretra darlığında kemik iliği kök hücreleri kökenli eksozomların lokal enjeksiyonunun antifibrotik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda bulunan ratların kontrol grubuna göre üretra duvar kalınlıkları daha düşük; Col-1, fibronektin, elastin gibi fibrozis ilişkili gen ekspresyonu üretral dokuda daha az; VEGF, eNOS, bFGF gibi angiogenez ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artış olduğu ortaya konmuştur (52). İnsan amnion epitel hücrelerinin insan üretral darlık bölgelerinden alınan fibroblast hücreleri üzerine etkisinin araştırıldığı invitro çalışmada fibroblast migrasyonunun baskılandığı ortaya konmuştur (53).

Radyasyon uygulamaları

İyonizan radyasyonun hipertrofik skar ve keloid oluşumunu engellemesi fikrine dayanan çalışmada rekürren üretra darlığını önlemek üzere üretrotomi sonrası endoüretral brakiterapi uygulanmıştır. 12-16 Gy dozda brakiterapi sonrası 15 aylık takipte %90 başarılı sonuç elde edilmiştir. 16 Gy intraüretral brakiterapi uygu-

lanan bir diğer çalışma ise 20 aylık takipte %93 başarı oranı ortaya koymaktadır (54,55). Bu uygulama için doz, süre, etkinlik, güvenlik açısından geniş serili randomize çalışmalar gereklidir (15).

Halofuginone

Üretra darlıklarında kollajenden zengin bağ dokusu ve fibrobir kez %0.03 halofuginone enjeksiyonulastlar korpus spongiozumda birikirler. Bu noktadan hareketle kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks proteinleri sentezinin üretra darlığı oluşum sürecinde yer aldığı söylenir. Halofuginone, *dichroa febrifuga* bitkisinden izole edilen bir alkoloiddir. Çok düşük konsantrasyonlarda dahi çeşitli dokularda kollajen α -1 gene ekspresyonu ve kollajen sentezini inhibe ederek antifibrotik etki gösterir (56). Rat modelinde oluşturulan üretra darlık olgularında ağız yoluyla 5 ppm halofuginone verilmesi veya 7 gün boyunca günde bir kez %0.03 halofuginone enjeksiyonu ile üretrogramda normalleşme olduğu gösterilmiştir (57). Elektrokoter ile üretral yaralanma oluşturulan ratlarda 0,5 mg/mL halofuginone kaplı üretral silikon kateter kullanımı ile tip-1 kollajen depoziti gelişmez iken kontrol grubunda periüretral tip-1 kollajen depoziti oluşumu gösterilmiştir (58). Jaidane ve ark tarafından tavşanlar ile yapılan çalışmada ilk fazında elektrokoter kullanımı ile üretra darlığı oluşturma aşamasında koterizasyonu takiben ilk gruba ağızdan halofuginone verilirken ikinci gruba verilmemiştir. 3 hafta sonra yapılan kontrolde halofuginone verilen grupta üretra darlığı oluşumu %20 iken verilmeyen grupta %100 bulunmuş. Çalışmanın ikinci fazında ise üretral darlık olan tavşanlarda internal üretrotomi sonrası bir gruba halofuginone verilirken ikinci gruba verilmemiş ve 10 hafta sonra yapılan kontrolde halofuginone verilen grupta darlık nüksü %27 iken verilmeyen grupta %73 bulunmuştur (59).

Docetaksel

Paclitaksel kullanımının koroner arter restenozunu inhibe etmesinden hareketle paclitakselin yarı sentetik analogu olan docetakselin üretra darlığı rekürrensi üzerine etkisi de araştırılmıştır. Tavşanlarda oluşturulan hayvan deneyinde 0,1 mg docetaksel, 0,01 mg docetaksel ve salin intraüretral irigasyon 28 gün boyunca günde bir kez olarak uygulanmıştır. Yüksek doz docetaksel daha etkin olacak şekilde docetaksel uygulanmasının fibröz doku ve kollajen oluşumunu azalttığı, buna bağlı olarak üretra çapının korunmasında etkin olduğu ifade edilmiştir (60).

Rapamycin

Birçok organda fibrozisi önlediği ortaya konmuş olan rapamycin fibrozise bağlı oluşan üretra darlıklarındaki etkisi için de değerlendirilmiştir. Elektrokagülasyon ile oluşturulan üretra darlığı bulunan tavşanlara 1mg/gün ve 0,1 mg/gün dozla-

rında 28 gün boyunca verilen rapamycin ile kontrol grubunda darlık bölgesinde saptanan kollajen artışı ve fibroblast varlığının olmadığı, üretral darlık gelişiminin azaldığı ortaya konmuştur (61). Rapamisin salınımlı stent kullanılan tavşan modelinde stent kullanılan grupta submukozal fibroblast ve kollajen lif miktarı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. TGF β -1 ve Smad3 ekspresyonu anlamlı olarak düşük ve MMP1 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (62).

Contractubex

Contractubex; Extractum Cepea, Heparin, Allantoin içeren bir jeldir. Yara iyileşmesinin erken safhasında inflamasyon ve fibroblast proliferasyonunu azaltır. Geç safhada ise kollajen ve ekstrasellüler matriks proteinleri gibi bağ doku komponentlerini azaltır (63). Temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan hastalarda yapılan çalışmada lubrikan olarak Contractubex kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir üretral darlık rekürrensi azalması sağladığı ortaya konmuştur (37).

Kaptopril

Üretrotomi sonrası intraüretral kaptopril jel uygulamasının üretra darlığındaki rekürrensi azaltmadaki etkisinin araştırıldığı 56 hastalık çalışmada kontrol grubuna göre anlamlı rekürrens azalması gösterilirken %0.1'lik ile %0.5'lik kaptopril dozları arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Herhangi bir yan etki gözlenmediği belirtilerek yöntemin güvenli olduğu ifade edilmiştir (64).

Hyalüronik asit

Üretrotomi sonrası foley kateter ile üretra lümeni arasına hyalüronik asit enjeksiyonu uygulaması sonrası birinci yıl kontrolünde %53 hastada üretra darlığı oluşmadığı belirtilmiştir. Bu sonuca göre konvansiyonel üretrotomi ile karşılaştırıldığında bu uygulamanın ilave yarar sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır (65). Benzer bir çalışmada ise hyalüronik asit karboksimetil sellüloz ile kombine edilerek internal üretrotomi sonrası uygulanmış ve cerrahi sonrası üretra darlığı nüksünde etkili olabileceği rapor edilmiştir (66). İntraüretral hyalüronik asit uygulamasının üretral yaralanmada anlamı farklılık oluşturmadığı rat modeli ile yapılan deneysel çalışmada rapor edilmiştir (67). Üretral anastomoz yapılmış olan tavşan modelinde intraüretral hyalüronik asit kullanımı ile kollajen lif kalınlığı daha az ve üretral açıklık daha fazla olarak rapor edilmiştir (68).

Diğer hayvan modelleri

Sıvı otolog bukkal mukoza greftini endoskopik olarak fibrin glue ile birlikte üretral darlık bölgesine uygulayan araştırmacılar tüm çalışma grubu ratlarında üretral darlıkta iyileşme olduğunu ortaya koymuşlardır (69).

Metalloproteinazlar (MMP) ekstrasellüler matriksin bozulması ve remodeling aşamalarında görev alan proteinazlar olarak fibrozisin azalmasında yardımcı olabilirler. Metalloproteinaz-1 (MMP-1) üretra darlığı oluşumunda önemli yeri olan kollajenin bozulmasında etkili olan bir proteindir. Elektrokoterizasyon ile oluşturulan tavşan üretra darlığı modelinde MMP-1 uygulanması ile kontrol grubuna göre üretrada kollajen miktarında anlamlı azalma ve daha fazla üretral açıklık varlığı gösterilmiştir (70).

Kollajenaz Clostridium histolyticum (CCH) Peyronie hastalığı ve Dupuytren kontraktüründe kullanım onayı almış bir ajandır. CCH'nin her türlü kollajeni bozduğu bilinmektedir. Peyroni hastalığı gibi fibrotik doku oluşumu ile karakterize bir hastalık olan üretra darlığında CCH'nin etkisinin araştırıldığı rat deneyinde darlık bölgesinde spongiöz doku içine 0,05 mg ve 0,1 mg CCH enjeksiyonu yapılmıştır. Yüksek dozda CCH enjeksiyonu ile üretral fibrozisin azaldığı gösterilmiştir (71).

Yara iyileşmesinde kullanılan balın intraüretral uygulanması ile üretral yaranın iyileşmesi üzerine etkileri bakıldığında rat modelinde 7-21 gün %10 bal kullanıldığında yara iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (72).

Diltiazemin üretral yara iyileşmesi üzerine lokal kullanım veya sistemik kullanım ile etkisinin araştırıldığı rat modelinde anlamlı etkinliğinin olmadığı saptanmıştır (73)

İntraüretral eritropoetin (EPO) etkinliğinin değerlendirildiği bir rat modelinde günde bir kez 25 IU/kg ve günde iki kez 25 IU/kg uygulanmıştır. Her iki dozda da kontrol grubuna göre spongiyofibrozis ve inflamasyonda azalma, konjesyonda artış saptanmıştır. Yüksek doz alan grupta histopatolojik bulgular anlamlı olarak farklılık göstermektedir (74).

Kas kasılmasına bağlı tensil etki ile fibroziste artış olabileceği fikrinden hareket ederek Botulinum toksin-A enjeksiyonunun üretral darlık üzerine etkisinin değerlendirildiği rat modelinde Botulinum toksin-A kullanılan grupta kollajen birikimi daha az bulunmuştur (75).

Üretral travmada dekspantenol kullanımının yararının değerlendirildiği rat modelinde dekspantenol 500 mg/kg günde 2 kez uygulanan grupta fibrozisin anlamlı olarak kontrol grup ve 500 mg/kg günde bir kez alan gruba göre daha düşük olduğu saptanırken inflamasyonun sadece kontrol gruba göre anlamlı olduğu bulunmuştur(76).

PRP(platelet-rich plasma)'nin üretral yaranın iyileşmesi sonrası darlık oluşumundan koruyucu etkisinin belirlenmesi için yapılan çalışmada submukozal enjeksiyon

yada intraüretral instilasyon yolu ile kullanımın birbirinden farkı olmadan inflamasyon ve spongiofibrozis oluşumunu anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur (77).

Transüretral prostat rezeksiyonu sırasında üretra ısısının korunması, siklook-sijenaz-2 inhibitör kullanımı gibi çalışmalar da mevcut olup bu ajanların etkinliği ve güvenilirliği için daha geniş serili çalışmalar gereklidir (15).

SONUÇ

Üretra darlığı artan pelvik travma, endoskopik üriner sistem cerrahisi, üretral kateterizasyon gibi nedenler ile sıklığı artan bir hastalıktır. Rekürrens oranı yüksekliği ve tekrarlayan tedavi ihtiyacı dikkate alındığında üretral dilatasyon ve endoskopik tedavi ile yönetim başarısı düşüktür. Açık üretroplasti her ne kadar altın standart tedavi olarak kabul edilmekteyse de günümüzün tedavi trendi olan minimal invaziv tedavi yaklaşımına uygun alternatif tedavi arayışları her geçen gün daha fazla artmaktadır. Buna yönelik birçok moleküler temelli hayvansal model ortaya konmuş ve bu modellerden yola çıkarak klinik çalışmalar yapılmaktadır. MMC veya steroid kullanımı gibi bazı kılavuzlara giren uygulama önerileri olmakla beraber standart uygulama haline gelebilen bir uygulama halen mevcut değildir. Mevcut çalışmaların ivmesi dikkate alındığında üretra darlıklarında üretroplasti tedavisine gidişi engellemeye yönelik yeni ajanların da denendiği daha geniş serili çalışmaların devam edeceği aşikardır.

KAYNAKLAR

1. ŞİMŞEK, A., & KADIOĞLU, A. Üretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu.
2. SEVİM, M., & ARAS, B. (2019). Kadın Üretra Darlıkları. *Journal of Reconstructive Urology*, 9(2), 57-62.
3. Batur, A. F., Kutman, K. G., Akdeniz, E., & Bolat, M. S. (2015). Erkek Üretra Darlıkları ve Tedavi Stratejileri.
4. Bugeja, S., Payne, S. R., Eardley, I., & Mundy, A. R. (2021). The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document. *Journal of Clinical Urology*, 14(1), 10-20.
5. Jordan GH, McCammon KA. Surgery of the penis and urethra. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell- Walsh urology*. 10th ed. Philadelphia:WB Saunders; 2012.p.956-1000.
6. Steenkamp, J. W., Heyns, C. F., & De Kock, M. L. S. (1997). Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *The journal of Urology*, 157(1), 98-101.
7. Steenkamp, J. W., Heyns, C. F., & De Kock, M. L. (1997). Outpatient treatment for male urethral strictures--dilatation versus internal urethrotomy. *South African Journal of surgery. Suid-afrikaanse Tydskrif vir Chirurgie*, 35(3), 125-130.
8. Wong, S. S., Aboumarzouk, O. M., Narahari, R., O'Riordan, A., & Pickard, R. (2012). Simple

- urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
9. Iversen Hansen, R., Guldberg, O., & Møller, I. (1981). Internal urethrotomy with the Sachse urethrotome. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 15(3), 189-191.
 10. Wright, J. L., Wessells, H., Nathens, A. B., & Hollingworth, W. (2006). What is the most cost-effective treatment for 1 to 2-cm bulbar urethral strictures: societal approach using decision analysis. *Urology*, 67(5), 889-893.
 11. Mustafa, M., Abugaber, D., Nurigorgel, S., Sefik, E., Horsanali, O., & Sadaqah, W. (2011). Urethroplasty; Wide Range of Therapeutic Indications and Surgical Techniques. *Current Concepts of Urethroplasty*
 12. Milroy, E. J. G., Cooper, J. E., Wallsten, H., Chapple, C. R., Eldin, A., Seddon, A. M., & Rowles, P. M. (1988). A new treatment for urethral strictures. *The Lancet*, 331(8600), 1424-1427.
 13. De Vocht, T. F., Van Venrooij, G. E. P. M., & Boon, T. A. (2003). Self-expanding stent insertion for urethral strictures: a 10-year follow-up. *BJU international*, 91(7), 627-630.
 14. Hussain, M., Greenwell, T. J., Shah, J., & Mundy, A. (2004). Long-term results of a self-expanding wallstent in the treatment of urethral stricture. *BJU international*, 94(7), 1037-1039.
 15. Raheem, O. A., & Buckley, J. C. (2014). Adjunctive maneuvers to treat urethral stricture: a review of the world literature. *Translational Andrology and Urology*, 3(2), 170.
 16. Jordan, G. H., Wessells, H., Secrest, C., Squadrito, J. F., McAninch, J. W., Levine, L., ... & United States Study Group. (2013). Effect of a temporary thermo-expandable stent on urethral patency after dilation or internal urethrotomy for recurrent bulbar urethral stricture: results from a 1-year randomized trial. *The Journal of urology*, 190(1), 130-136.
 17. Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Greenwell, T., Martins, F. E., Osman, N. I., Riechardt, S., ... & Dimitropoulos, K. (2021). European Association of Urology guidelines on urethral stricture disease (part 1): management of male urethral stricture disease. *European Urology*, 80(2), 190-200.
 18. Kulkarni, S. B., Bhat, A., Bhatyal, H. S., Sharma, G. R., Dubey, D. D., Khattar, N., ... & Joshi, P. M. (2021). The Urological Society of India Guidelines for the management of urethral stricture (Executive Summary). *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*, 37(1), 6.
 19. Djordjevic, M. L. (2016). Treatment of urethral stricture disease by internal urethrotomy, dilation, or stenting. *European Urology Supplements*, 15(1), 7-12.
 20. Kamal, B. A. (2001). The use of the diode laser for treating urethral strictures. *BJU international*, 87(9), 831-833.
 21. Guazzieri, S., Bertoldin, R., D'Inca, G., De Marchi, G., Mazzariol, C., Galetti-Prayer, T., & Cecchetti, W. (2001). 980-nm diode laser treatment for recurrent urethral strictures. *European urology*, 39(Suppl. 2), 19-22.
 22. Becker, H. C., Miller, J., Nöske, H. D., Klask, J. P., & Weidner, W. (1995). Transurethral laser urethrotomy with argon laser: experience with 900 urethrotomies in 450 patients from 1978 to 1993. *Urologia Internationalis*, 55(3), 150-153.
 23. Wang, L., Wang, Z., Yang, B., Yang, Q., & Sun, Y. (2010). Thulium laser urethrotomy for urethral stricture: a preliminary report. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42(7), 620-623.
 24. Bloiso, G., Warner, R., & Cohen, M. (1988). Treatment of urethral diseases with neodymium: YAG laser. *Urology*, 32(2), 106-110.
 25. Vicente, J., Salvador, J., & Caffaratti, J. (1990). Endoscopic urethrotomy versus urethrotomy plus Nd-YAG laser in the treatment of urethral stricture. *European urology*, 18, 166-168.
 26. Yenice, M. G., Seker, K. G., Sam, E., Colakoglu, Y., Atar, F. A., Sahin, S., ... & Tugcu, V. (2018). Comparison of cold-knife optical internal urethrotomy and holmium: YAG laser internal urethrotomy in bulbar urethral strictures. *Central European Journal of Urology*, 71(1), 114.
 27. Chen, J., Qian, L., Zheng, B., & Lu, M. (2018). Comparison of holmium laser combined ureteroscopy and cold knife urethrotomy in treatment of simple urethral stricture: a 5 year follow-up

- study. *Int J Clin Exp Med*, 11(12), 13792-13796.
28. Holzhauer, C., Roelofs, A. W., Kums, A. C., Weijerman, P. C., & van Balken, M. R. (2018). Is the laser mightier than the sword? A comparative study for the urethrotomy. *World journal of urology*, 36(4), 663-666.
 29. Cecen, K., Karadag, M. A., Demir, A., & Kocaaslan, R. (2014). PlasmaKinetic™ versus cold knife internal urethrotomy in terms of recurrence rates: a prospective randomized study. *Urologia Internationalis*, 93(4), 460-463.
 30. Özcan, L., Polat, E. C., Ötünçtemur, A., Önen, E., Cebeci, O. Ö., Memik, Ö., ... & Özbek, E. (2015). Internal urethrotomy versus plasmakinetic energy for surgical treatment of urethral strictur. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*.
 31. Basok, E. K., Basaran, A., Gurbuz, C., Yildirim, A., & Tokuc, R. (2008). Can bipolar vaporization be considered an alternative energy source in the endoscopic treatment of urethral strictures and bladder neck contracture?. *International braz j urol*, 34, 577-586.
 32. Koc, E., Arca, E., Surucu, B., & Kurumlu, Z. (2008). An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatologic Surgery*, 34(11), 1507-1514.
 33. Kurt, O., Gevher, F., Yazici, C. M., Erboga, M., Dogru, M., & Aktas, C. (2017). Effect of mitomycin-C and triamcinolone on preventing urethral strictures. *International braz j urol*, 43, 939-945.
 34. Eltahawy, E., Gur, U., Virasoro, R., Schlossberg, S. M., & Jordan, G. H. (2008). Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. *BJU international*, 102(7), 796-798.
 35. Tabassi, K. T., Yarmohamadi, A., & Mohammadi, S. (2011). Triamcinolone injection following internal urethrotomy for treatment of urethral stricture. *Urology Journal*, 8(2), 132.
 36. Venkatachalam, T. P., Ponnusamy, P., Karuppaiah, P. B., & Darlington, C. D. (2015). Effects of Intralesional Triamcinolone injection following Internal Urethrotomy in treatment of Stricture urethra-A prospective analytical experimental study. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSRJDMS)*, 14(11), 27-34.
 37. Ergün, O., Güzel, A., Armağan, A., Koşar, A., & Ergün, A. G. (2015). 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*, 47(6), 909-913.
 38. HOSSEINI, S., Kaviani, A., & Golshan, A. R. (2008). Clean intermittent catheterization with triamcinolone ointment following internal urethrotomy.
 39. Regmi, S., Adhikari, S. C., Yadav, S., Singh, R. R., & Bastakoti, R. (2018). Efficacy of use of triamcinolone ointment for clean intermittent self catheterization following internal urethrotomy. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association*, 56(212), 745.
 40. Yıldırım, M. E., Kaynar, M., Ozyuvali, E., Badem, H., Cakmak, M., Kosem, B., & Cimentepe, E. (2015). The effectiveness of local steroid injection after internal urethrotomy to avoid recurrence. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 87(4), 295-298.
 41. Vanni, A. J., Zinman, L. N., & Buckley, J. C. (2011). Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *The Journal of urology*, 186(1), 156-160.
 42. Ayyildiz, A., Nuhoglu, B., GüLERKAYA, B., Caydere, M., ÜSTÜN, H., Germiyanoglu, C., & Erol, D. (2004). Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. *International Journal of Urology*, 11(12), 1122-1126.
 43. Chang, I. Y., Kim, J. N., Kim, S. O., Han, M., Huh, J. S., Maeng, Y. H., & Yoon, S. P. (2015). Morphological effects of mitomycin C on urothelial responses to experimentally-induced urethral stricture in rats. *International Journal of Urology*, 22(7), 702-709.
 44. Shin, D. E., Kim, C. S., Rho, J., & Moon, H. Y. (2009). Effect of mitomycin-C on experimentally

- induced urethral stricture in rats. *Korean Journal of Urology*, 50(8), 805-811.
45. Mazdak, H., Meshki, I., & Ghassami, F. (2007). Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *European urology*, 51(4), 1089-1092.
 46. Ali, L., Shahzad, M., Orakzai, N., Khan, I., & Ahmad, M. (2015). Efficacy of mitomycin C in reducing recurrence of anterior urethral stricture after internal optical urethrotomy. *Korean Journal of Urology*, 56(9), 650-655.
 47. Moradi, M., Derakhshandeh, K., Karimian, B., & Fasihi, M. (2016). Safety and efficacy of In
 48. Caplan, A. I., & Correa, D. (2011). The MSC: an injury drugstore. *Cell stem cell*, 9(1), 11-15.
 49. Castiglione, F., Hedlund, P., Van der Aa, F., Bivalacqua, T. J., Rigatti, P., Van Poppel, H., ... & Albersen, M. (2013). Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *European urology*, 63(3), 551-560.
 50. Castiglione, F., Dewulf, K., Hakim, L., Weyne, E., Montorsi, F., Russo, A., ... & Hedlund, P. (2016). Adipose-derived stem cells counteract urethral stricture formation in rats. *European urology*, 70(6), 1032-1041.
 51. Sangkum, P., Yafi, F. A., Kim, H., Bouljihad, M., Ranjan, M., Datta, A., ... & Hellstrom, W. J. (2016). Effect of adipose tissue-derived stem cell injection in a rat model of urethral fibrosis. *Canadian Urological Association Journal*, 10(5-6), E175.
 52. Shi, Z., Wang, Q., & Jiang, D. (2020). The preventative effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell exosomes on urethral stricture in rats. *Translational Andrology and Urology*, 9(5), 2071.
 53. Gottipamula, S., Sundarrajan, S., Chokalingam, K., & Sridhar, K. N. (2019). The effect of human amniotic epithelial cells on urethral stricture fibroblasts. *Journal of Clinical and Translational Research*, 5(1), 44.
 54. Olschewski, T., Kröpfl, D., & Seegenschmiedt, M. H. (2003). Endourethral brachytherapy for prevention of recurrent urethral stricture following internal urethrotomy—first clinical experiences and results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 57(5), 1400-1404.
 55. Sun, Y. H., Xu, C. L., Gao, X., Jin, Y. N., Wang, L. H., Liao, G. Q., ... & Ma, Y. J. (2001). Intra-urethral brachytherapy for prevention of recurrent urethral stricture after internal urethrotomy or transurethral resection of scar. *Journal of endourology*, 15(8), 859-861.
 56. Pines, M., & Nagler, A. (1998). Halofuginone: a novel antifibrotic therapy. *General Pharmacology: The Vascular System*, 30(4), 445-450.
 57. NAGLER, A., GOFRIT, O., OHANA, M., PODE, D., GENINA, O., & PINES, M. (2000). The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. *The Journal of urology*, 164(5), 1776-1780.
 58. Krane, L. S., Gorbachinsky, I., Sirintrapun, J., Yoo, J. J., Atala, A., & Hodges, S. J. (2011). Halofuginone-coated urethral catheters prevent periurethral spongiofibrosis in a rat model of urethral injury. *Journal of endourology*, 25(1), 107-112.
 59. Jaidane, M., Ali-El-Dein, B., Ounaies, A., Hafez, A. T., Mohsen, T., & Bazeed, M. (2003). The use of halofuginone in limiting urethral stricture formation and recurrence: an experimental study in rabbits. *The Journal of urology*, 170(5), 2049-2052.
 60. Fu, D., Chong, T., Li, H., Zhang, H., & Wang, Z. (2014). Docetaxel inhibits urethral stricture formation, an initial study in rabbit model. *PLoS One*, 9(11), e112097.
 61. Chong, T., Fu, D. L., Li, H. C., Zhang, H. B., Zhang, P., Gan, W. M., & Wang, Z. M. (2011). Rapamycin inhibits formation of urethral stricture in rabbits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 338(1), 47-52.
 62. Zhang, T., Zhao, W., Ren, T., Chen, J., Chen, Z., Wang, Y., ... & He, T. (2022). The Effects and Mechanisms of the Rapamycin-eluting Stent in Urethral Stricture Prevention in Rabbits. Bal-

kan Medical Journal, 39(2), 107.

63. MENEKŞE, G., Celik, H., Erdem, Y., GÜVENÇ, Y., ÇIKLA, U., Kul, H., ... & Bayar, M. A. (2015). Anti-Adhesion Properties of Contractubex® in A Rat Laminectomy Model: A Morphological and Histopathological Study. *Journal of Neurological Sciences*, 32(4).
64. Shirazi, M., Khezri, A., Samani, S. M., Monabbati, A., Kojoori, J., & Hassanpour, A. (2007). Effect of intraurethral captopril gel on the recurrence of urethral stricture after direct vision internal urethrotomy: Phase II clinical trial. *International journal of urology*, 14(3), 203-208.
65. Kim, H. M., Kang, D. I., Shim, B. S., & Min, K. S. (2010). Early experience with hyaluronic Acid instillation to assist with visual internal urethrotomy for urethral stricture. *Korean journal of urology*, 51(12), 853-857.
66. Chung, J. H., Kang, D. H., Choi, H. Y., Jeong, T. Y., Ha, U. S., Han, J. H., ... & Lee, S. W. (2013). 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*, 27(6), 756-762.
67. Yıldızhan, M., Dundar, M., Demirci, B., & Çulhacı, N. (2020). The effects of hyaluronic acid on traumatic urethral inflammation. *Urologia Internationalis*, 104(3-4), 283-286.
68. Portilla-de Buen, E., Ramirez-Contreras, J. P., Chejfec-Ciociano, J. M., Lopez-Falcony, R., Garcia-Martinez, D., Vazquez-Camacho, J. G., ... & Gonzalez-Ojeda, A. (2021). Hyaluronic Acid Reduces Fibrosis in a Rabbit Model of Urethral Anastomosis. *Research and reports in urology*, 13, 257.
69. Nikolavsky, D., Manwaring, J., Bratslavsky, G., Caza, T., Landas, S., Hryniewicz-Jankowska, A., & Kotula, L. (2016). Novel concept and method of endoscopic urethral stricture treatment using liquid buccal mucosal graft. *The Journal of Urology*, 196(6), 1788-1795.
70. Guzmán-Esquivel, J., Delgado-Enciso, I., Baltazar-Rodríguez, L. M., Rodríguez-Hernández, A., Juárez-Pineda, U., & Melnikov, V. (2011). Metalloproteinase-1 usefulness in urethral stricture treatment. *International urology and nephrology*, 43(3), 763-769.
71. Sangkum, P., Yafi, F. A., Kim, H., Bouljihad, M., Ranjan, M., Datta, A., ... & Hellstrom, W. J. (2015). Collagenase Clostridium histolyticum (Xiaflex) for the treatment of urethral stricture disease in a rat model of urethral fibrosis. *Urology*, 86(3), 647-e1.
72. Ayyıldız, A., Akgül, K. T., Cebeci, Ö., Nuhoglu, B., Çaydere, M., Üstün, H., & Germiyanoglu, C. (2007). Intraurethral honey application for urethral injury: an experimental study. *International Urology and Nephrology*, 39(3), 815-821.
73. Dünder, M., Koçak, I., Erkus, M., & Erol, H. (2002). The effect of diltiazem on the healing of traumatic urethral inflammation. *Urologia internationalis*, 68(4), 268-272.
74. Kilinc, M. F., Doluoglu, O. G., Eser, P. E., Yildiz, Y., Yazar, V. M., Ayyildiz, A., & Hucumenoglu, S. (2019). Intraurethral erythropoietin to prevent fibrosis and improve urethral healing: an experimental study in a rat model. *Urology*, 123, 297-e9.
75. Sahinkanat, T., Ozkan, K. U., Ciralik, H., Ozturk, S., & Resim, S. (2009). Botulinum toxin-A to improve urethral wound healing: an experimental study in a rat model. *Urology*, 73(2), 405-409.
76. Yardimci, I., Karakan, T., Resorlu, B., Doluoglu, O. G., Ozcan, S., Aydın, A., ... & Eroglu, M. (2015). The effect of intraurethral dexpantenol on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral trauma. *Urology*, 85(1), 274-e9.
77. Aydın, A., Sonmez, M. G., Oltulu, P., Kocabas, R., Sonmez, L. O., Taskapu, H. H., & Balasar, M. (2020). IS there a Difference in Platelet-Rich Plasma Application Method and Frequency to Protect Against Urethra Stricture?. *Urology Journal*, 6100-6100.