

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL ÜRETRAL DARLIK OLUŞTURULAN  
TAVŞANLARDA ORAL VE TRANSÜRETRAL UYGULANAN  
PİRFENİDON'UN DARLIK OLUŞUMUNU ENGELLEMEDE  
ROLÜ VE BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET KIRDAR**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. ZAFER AYBEK**

**DENİZLİ – 2024**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL ÜRETRAL DARLIK OLUŞTURULAN  
TAVŞANLARDA ORAL VE TRANSÜRETRAL UYGULANAN  
PİRFENİDON'UN DARLIK OLUŞUMUNU ENGELLEMEDE  
ROLÜ VE BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET KIRDAR**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. ZAFER AYBEK**

**Bu Çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2023TIPF002 Proje Nolu  
Kararı ile Desteklenmiştir.**

**DENİZLİ – 2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana rehberlik eden ve hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen, bana yol gösteren ve yetişmemde büyük emeği olan, aynı zamanda tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Zafer AYBEK'e,

Eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini hoşgörüsüyle bana aktaran, sabır ve sevgiyle yaklaşımlarını hiç eksik etmeyen Üroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Tahir TURAN'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Ömer Levent TUNCAY'a , Prof. Dr. Ali Ersin ZÜMRÜTBASA'a, Doç. Dr. Sinan ÇELEN'e , Doç. Dr. Yusuf ÖZLÜLERDEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Mesut Berkan DURAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Kürşat KÜÇÜKER'e,

Tezim ile ilgili Biyobelirteçlerin çalışılması konusunda destekleri için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hülya AYBEK'e,

Patolojik inceleme ve Histopatolojik analiz süreçlerindeki katkıları için Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nilay ŞEN TÜRK ve Uzm. Dr. Nursinem Alkan'a

Deneyisel hayvan çalışmamıza başladığımız ilk günden itibaren çalışmanın başarılı olması için beraber emek verdiğimiz Pamukkale Üniversitesi Veterinerlik Fakültesinden Vetr.Hkm. Barbaros ŞAHİN, Vetr.Hkm. Abdullah ÇOĞUPLUGİL'e

Kliniğimizde uzmanlık eğitimini tamamlamış ve eğitimine devam etmekte olan dürüstlükleri, fedakârlıkları ve destekleri ile parçası olmaktan gurur duyduğum Pamukkale Üroloji Kliniği'nde çalışan tüm Doktor arkadaşlarıma ve ATT Sercan SERPEN'e

Hayatım boyunca her türlü fedakarlıktan kaçınmayan, bana iyi bir insan olmayı öğreten, varlıklarıyla hayatıma anlam katan, sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan aileme,

Varlığı ile bana güç veren, Oğlum Ömer Aras'ın annesi değerli eşim Dr. Nurten NAS KIRDAR'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ .....	8
GRAFİKLER .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
GİRİŞ .....	2
GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 ÜRETRA EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ .....	5
2.2 ÜRETRA ANATOMİSİ .....	8
2.2.1 Erkek Üretral Anatomi .....	8
2.2.1.1 Anterior üretra .....	9
2.2.1.2 Posterior üretra .....	10
2.2.1.3 Üretranın Arteriyel Dolaşımı.....	12
2.2.1.4 Üretranın venöz drenajı.....	13
2.2.1.5 Üretranın sinirsel uyarımı .....	14
2.2.2 Kadın Üretral Anatomi .....	15
2.2.2.1 Nörovasküler Tedarik.....	15
2.2.2.2 Lenfatik Drenaj.....	15
2.2.3 Üretranın Histolojisi.....	15
2.3 ÜRETRA DARLIĞI.....	16
2.3.1 Epidemiyoloji .....	16
2.3.2 Etiyoloji.....	17
2.3.3 Üretral Darlıklarda Sınıflandırma.....	19
2.3.3.1. Darlığın konumuna göre Erkeklerde;.....	19
2.3.3.2 Kadınlarda.....	20
2.3.3.3 Transseksüel erkek ve kadınlarda darlıklar.....	21
2.3.4 Teşhis değerlendirmesi .....	22
2.3.4.1 Hasta geçmişi .....	22
2.3.4.2 Fiziksel Muayene .....	23

2.3.4.3 Daha ileri teşhis değerlendirmesi.....	23
2.3.5 Erkeklerde üretral darlık yönetimi.....	26
2.3.5.1 Konservatif Seçenekler.....	26
2.3.5.2 Erkeklerde anterior üretral darlıkların endolüminal tedavisi.....	26
2.3.5.3 Açık onarımlar (üretroplasti).....	28
2.3.6 Kadınlarda hastalık yönetimi.....	34
2.3.6.1 Kadınlarda üretral darlıkların belirti ve semptomları.....	34
2.3.6.2 Kadınlarda üretral darlıkların tanısı.....	34
2.3.6.3 Kadınlarda üretra darlıklarının tedavisi.....	34
2.4. PİRFENİDON (PFD).....	36
2.4.1 PFD'nin Farmakolojisi.....	36
2.4.2 PFD'nin Eylemlerinin Moleküler Mekanizmaları.....	37
2.4.2.1 PFD'nin Antifibrotik Etkileri.....	37
2.4.3. Pirfenidon'un Preklinik Çalışmalarda Kullanımı.....	46
2.4.3.1 Kardiak fibroz modellerinde etkiler.....	46
2.4.3.2. Böbrek Fibrozu Modellerinde Etkiler.....	46
2.4.3.3. Hepatik Fibroz Modellerinde Etkiler.....	47
2.5 YARA İYİLEŞME MEKANİZMALARI.....	47
2.5.1 Hemostaz.....	48
2.5.2 Enflamasyon.....	49
2.5.3 Çoğalma.....	50
2.5.4 Matris yeniden modelleme.....	51
2.5.5 Patolojik İyileşme.....	52
2.6 ÜRETRAL DARLIK PATOFİZYOLOJİSİ.....	54
2.7 ÜD (ÜRETRAL DARLIK).....	55
GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1 ÇALIŞMA YÖNTEMİ, DENEY HAYVANLARI VE ETİK KURUL İZNI.....	58
3.2 DENEY PROTOKOLÜ VE TEDAVİ.....	58
3.3 DENEY GRUPLARI.....	61
3.4 BİYOBELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ.....	61
3.4.1 Kan örnekleme ve serum hazırlığı.....	61

<b>3.5 HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER .....</b>	<b>63</b>
<b>3.5.1 Doku Fiksasyonu ve Histopatolojik İnceleme .....</b>	<b>63</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>66</b>
<b>4.1. ENDOSKOPIK BULGULAR .....</b>	<b>66</b>
<b>4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....</b>	<b>67</b>
<b>4.3. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....</b>	<b>71</b>
<b>4.4. İSTATİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>74</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>81</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>88</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>89</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>PFD</b>	Pirfenidon
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforming Growth Factor- $\beta$
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleukin-1 $\beta$
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
<b>PDGF</b>	Platelet Derived Growth Factor
<b>FGF</b>	Fibroblast Growth Factors
<b>EGF</b>	Epidermal Growth Factor
<b>FFPE</b>	Formalin- fixed, paraffin-embedded
<b>H&amp;E</b>	Hematoksilen&Eozin
<b>MTK</b>	Masson Trikrom
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences for Windows
<b>İPF</b>	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
<b>MMP</b>	Matris Metaloproteinaz
<b>ÜD</b>	Üretral darlık
<b>KÜD</b>	Kadın üretra darlığı
<b>AÜSS</b>	Alt üriner sistem semptomları
<b>MÇT</b>	Mesane Çıkış Tıkanıklığı
<b>CYBE</b>	Cinsel yolla bulaşan enfeksiyona
<b>LS</b>	Liken sklerozus
<b>BPT</b>	Benign prostat tıkanıklığı
<b>BMD</b>	Bulbomembranöz darlıklar
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>MtF</b>	Male trans female
<b>FtM</b>	Female trans male
<b>PVR</b>	İşeme sonrası rezidüel hacim
<b>İYE</b>	İdrar yolu enfeksiyonu
<b>BMI</b>	Body mass index

<b>RUG</b>	Retrograd üretrografi
<b>BMD</b>	Bülbomembranöz darlıklar
<b>SUG</b>	Sonoüretrografi
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PKÜY</b>	Pelvik Kırığa bağlı Üretral Yaralanma
<b>DGIÜ</b>	Direkt görüşlü internal üretrotomi
<b>Sİ</b>	Sistemik İnceleme
<b>RKÇ</b>	Randomize Kontrollü Çalışma
<b>MMC</b>	Mitomisin C
<b>PRP</b>	Trombositten zengin plazma
<b>EPA</b>	Eksizyon ve primer anastomoz
<b>SGÜ</b>	Serbest greft üretroplastisi
<b>PFÜH</b>	Pelvik fraktüre bağlı üretral hasar
<b>AEH</b>	Alveoler epitel hücresi
<b>ECM</b>	Hücre dışı matris
<b>a-SMA</b>	Alpha Smooth Muscle Actin
<b>TIMP1</b>	Metalloproteinaz 1 doku inhibitörü
<b>HSP47</b>	Isı şoku proteini 47
<b>EMG</b>	Epitelyal-mezenkimal geçiş
<b>LPS</b>	Lipopolisakkarit
<b>ASC</b>	Bir kaspaz alım alanı içeren apoptozla ilişkili benek benzeri protein
<b>DAMP</b>	Tehlikeyle ilişkili moleküler modeller
<b>DC</b>	Dendritik hücreler
<b>JAK-STAT</b>	Janus kinaz/sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri
<b>MCP-1</b>	Monosit kemo-çekici protein 1
<b>NOX</b>	NADPH oksidaz
<b>NLR</b>	Nod benzeri reseptörler
<b>IFN-g</b>	Interferon-gama
<b>BAL</b>	Bronkoalveoler lavaj



<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>ARDS</b>	Acute respiratory distress syndrome
<b>TAD</b>	Transvers aort daralması
<b>FSGS</b>	Fokal segmental glomerüloskleroz
<b>RhoA</b>	Ras homolog gene family, member A
<b>ROCKR</b>	Rho-associated protein kinase
<b>mTORC1</b>	mTOR kompleksi 1
<b>LEBF</b>	Lenfoid arttırıcı faktör
<b>LIMK1</b>	LIM kinaz 1

## ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

### **Sayfa No:**

Şekil 1 Embriyoda kloka'nın ürogenital sinüs ve rektuma bölünmesi .....	6
Şekil 2 Erkek ve dişi dış genitalerin ve spongioz üretranın oluşumu .....	7
Şekil 3 Distal penis kısmının oluşumu .....	8
Şekil 4 Erkek üretra gelişimi .....	9
Şekil 5 Prostatik üretranın endoskopik görünümü .....	10
Şekil 6 Erkek üretra kısımları .....	12
Şekil 7 Erkek üretra arteryel dolaşımı .....	13
Şekil 8 Üretranın venöz drenajı .....	14
Şekil 9 Üretranın sinirsel uyarımı .....	14
Şekil 10 Üretranın Histolojisi .....	16
Şekil 11 Retrograd üretrogram .....	17
Şekil 12 Travmatik üretral yaralanmaları gösteren retrograd üretrogramlar .....	18
Şekil 13 Darlık paterni ile uyumlu üroflovmetri eğrisi .....	24
Şekil 14 Penis ve bulber üretral darlıkları gösteren retrograd üretrogram .....	25
Şekil 15 Pirfenidon metabolitleri .....	36
Şekil 16 Pirfenidon'un antifibrotik etkileri .....	37
Şekil 17 Pirfenidon'un antienflamatuar etkileri .....	40
Şekil 18 Yara onarımının aşamaları ve bunların ana hücrel bileşenleri .....	48
Şekil 19 Üretra darlığının patofizyolojisini gösteren şematik çizim .....	55
Şekil 20 Üretral darlığın patofizyolojisi ve ilgili sinyal yolu .....	56
Şekil 21 İşlem için tavşanın hazırlanmış pozisyonu .....	59
Şekil 22 Üretral mukozanın endoskopik koterizasyonu .....	60
Şekil 23 Tavşandan kan alma işlemi .....	62
Şekil 24 Penektomi sonrası tavşan üretrası görünümü ve histopatolojik inceleme için sirküler şekilde üretral kesitlerin alınması .....	63
Şekil 25 Grup-A Tavşanların Üretroskopi Görüntüleri .....	66
Şekil 26 Grup-B Tavşanların Üretroskopi Görüntüleri .....	66
Şekil 27 Grup-C Tavşanların Üretroskopi Görüntüleri .....	67
Şekil 28,29 A grubu Tavşan penil üretra dokusuna ait transvers kesit .....	69

Şekil 30,31 A grubu Tavşan penil üretra dokusuna ait transvers kesit .....	70
Şekil 32 C grubu Tavşan penil üretra dokusuna ait transvers kesit.....	71
Şekil 33 Yara iyileşme süreci ve rol oynayan maddeler şematize edilmiştir .....	86
Şekil 34 yara iyileşme sürecinde rol oynayan biyobelirteçler .....	86

## GRAFİKLER

### Sayfa No:

Grafik 1 Enflamasyon derecelerinin ortalaması.....	75
Grafik 2 FGF değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi.....	76
Grafik 3 IL-1 değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi .....	77
Grafik 4 PDGF değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi .....	78
Grafik 5 TGF- $\beta$ 1 değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi .....	79
Grafik 6 TNF Alfa değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi.....	80

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo1 Üretral daralmanın derecesine göre EAU sınıflandırması.....	21
Tablo 2 Cilt yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasında rol oynayan ana sitokinler.	50
Tablo 3 Cilt yara iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri .....	51
Tablo 4 İnflamasyon ve Fibrozis sonuçları .....	68
Tablo 5 FGF-ELİSA Test sonuçları.....	71
Tablo 6 IL-1-ELİSA Test sonuçları .....	72
Tablo 7 PDGF-ELİSA Test sonuçları.....	72
Tablo 8 TGF- $\beta$ ELİSA Test sonuçları.....	73
Tablo 9 TNF- $\alpha$ ELİSA Test sonuçları .....	73
Tablo 10 Grupların Fibrozis ve İnflamasyon Açısından Değerlendirilmesi .....	74
Tablo 11 Grupların FGF Değerleri Açısından Karşılaştırılması .....	75
Tablo 12 Grupların IL-1 Değerleri Açısından Karşılaştırılması .....	76
Tablo 13 Grupların PDGF Değerleri Açısından Karşılaştırılması .....	77
Tablo 14 Grupların TGF- $\beta$ 1 Değerleri Açısından Karşılaştırılması.....	78
Tablo 15 Grupların TNF Alfa Değerleri Açısından Karşılaştırılması .....	79

## ÖZET

### **Deneyisel Üretral Darlık Oluşturulan Tavşanlarda Oral ve Transüretral Uygulanan Pirfenidon'un Darlık Oluşumunu Engellemede Rolü ve Biyobelirteçler Üzerine Etkisi**

Dr. Mehmet KIRDAR

**Amaç:** Üretra darlığı, skar dokusu oluşumu sonucu üretranın daralması ile karakterizedir. Üretra darlığının patogeneğinde, aşırı kollajen sentezi ve hücre dışı matrisin bileşimindeki değişikliklerin neden olduğu bir fibroz oluşum süreci yer almaktadır (1). Üretra darlığı deneysel modellerinde fibrozisi önlemek için çeşitli antifibrotik etkinliği olan ajanlar kullanılarak yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Halofuginon, Mitomisin C, Botulinum toksin A, Somatostatin analogu, Glukokortikoidler ve Rapamisin klinik olarak denenmiştir (2-7). Pirfenidon, antifibrotik, anfiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri olan interstisyel pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (8). Çalışmamızda, üretral hasar oluşturulmuş erkek tavşanlarda pirfenidon'un fibrozis, inflamasyon ve biyobelirteçler üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada  $120 \pm 20$  günlük, 3-4 kg ağırlığında 13 erkek Yeni Zelanda tavşanı denek olarak kullanıldı. Denekler randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm tavşanlarda üretral doku hasarı oluşturuldu. Gruplar; Sham. (Sadece üretral hasar), üretral hasar + oral pirfenidon uygulaması, üretral hasar + intraüretral pirfenidon uygulaması şeklinde oluşturuldu. Üretral hasar modeli Jaidine ve arkadaşlarının tariflediği gibi 11Fr pediatrik rezektoskop ile veromontanumun 15 mm distaline 40W enerji gücünde elektrokoterizasyon ile yapıldı (2). Deneklerden, yara iyileşmesi aşamaları göz önüne alınarak 0-1-3-5-7 ve 14. Günlerde kan örneği alındı. 2000 g de 10 dakika santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri analize kadar  $-20^{\circ}\text{C}$  saklandı. Serum TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , PDGF ve FGF düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı ve kaydedildi. Takip ve tedaviyi takip eden 15. Gün de tavşanlara üretroskopi işlemi yapılarak üretral darlık oluştuğu görüldü. Üretroskopi işleminden sonra penektomi yapılarak tavşanlar sakrifiye edildi. Formalinle fikse edilmiş, parafine gömülmüş (formalin- fixed, paraffin-embedded, FFPE) üretra doku kesitleri, Hematoksilen&Eozin (H&E) ve Masson Trikrom (MTK) ile boyanarak ışık

mikroskobunda histopatolojik olarak üretral fibrozis ve inflamasyon açısından incelendi. Spongiofibrozis ve inflamasyon açısından araştırıldı. Çalışmada değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve SPSS versiyon 16 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows), programı kullanılarak istatistiksel sonuçlar elde edildi. Gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılması için Mann Whitney U ve oranların karşılaştırılması için Ki-kare testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Histopatolojik incelemede, deneklerde üretral hasar sonrası oral pirfenidon tedavisi ile üretral hasar sonrası inflamasyon azalmaktadır (9). Yaralanmış üretra dokularında H&E boyama, dar üretra boşluğu ile artmış inflamatuvar hücreleri gösterdi. Oral pirfenidon tedavisi verilen grup ile intraüretral pirfenidon tedavisi alan grup karşılaştırıldığında oral pirfenidon tedavisi alan tavşanlarda inflamasyon önleme açısından daha etkili olduğu saptanmıştır ( $P < 0,05$ ). Denek gruplarının fibrozis değerleri benzerlik göstermekteydi, istatistiksel olarak gruplar arasında ve grupların ikili karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı. Üretral hasarlı, üretral hasar + oral pirfenidon tedavisi alan ve üretral hasar + intraüretral pirfenidon tedavisi alan tavşanlar arasında fibrozis açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yara iyileşmesi, inflamasyon ve fibrozis oluşumunda görevli olan biyobelirteçlerden IL-1, PDGF, TNF-alfa, FGF ve TGF-beta seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Anti-enflamatuar ve antifibrotik etkileriyle bilinen pirfenidon, mevcut sınırlı medikal tedavi seçenekleri bulunan üretral fibrozisin yönetiminde yeni umutlar sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** biyobelirteç , fibrozis, inflamasyon, pirfenidon, üretra

## ABSTRACT

### **The Role of Orally and Transurethrally Administered Pirfenidone in Preventing Stricture Formation in Rabbits with Experimental Urethral Stricture and Its Effect on Biomarkers**

Dr. Mehmet KIRDAR

**Aim:** Objective: Urethral stricture is characterized by narrowing of the urethra as a result of scar tissue formation. The pathogenesis of urethral stricture involves a fibrosis formation process caused by excessive collagen synthesis and changes in the composition of the extracellular matrix (1). There are studies using various antifibrotic agents to prevent fibrosis in experimental models of urethral stricture. Halofuginone, Mitomycin C, Botulinum toxin A, Somatostatin analog, Glucocorticoids and Rapamycin have been clinically tested (2–7). Pirfenidone is a drug used in the treatment of interstitial pulmonary fibrosis with antifibrotic, anti-inflammatory and antioxidant properties (8). In our study, we aimed to evaluate the effect of pirfenidone on fibrosis, inflammation and biomarkers in male rabbits with urethral damage.

**Materials and methods:** In this study, 13 male New Zealand rabbits,  $120 \pm 20$  days old and weighing 3-4 kg, were used as subjects. Subjects were randomly divided into 3 groups. Urethral tissue damage was created in all rabbits. Groups were created as follows; Sham. (Urethral damage only), urethral damage + oral pirfenidone application, urethral damage + intraurethral pirfenidone application. Urethral damage model was performed with 40W energy power electrocauterization 15 mm distal to verumontanum with 11Fr pediatric resectoscope as described by Jaidine et al. (2).

Blood samples were taken from subjects on days 0-1-3-5-7 and 14 considering the stages of wound healing. Serum samples obtained after centrifugation at 2000 g for 10 minutes were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until analysis. Serum TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PDGF and FGF levels were studied and recorded by ELISA method. On the 15th day following follow-up and treatment, urethroscopy was performed on rabbits and it was observed that urethral stricture had occurred. After urethroscopy, penectomy was performed and the rabbits were sacrificed.



Formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) urethral tissue sections were stained with Hematoxylin & Eosin (H&E) and Masson Trichrome (MTK) and examined histopathologically under a light microscope for urethral fibrosis and inflammation. Spongiofibrosis and inflammation were investigated. The distribution of variables in the study was classified in a computer environment and statistical results were obtained using the SPSS version 16 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) program. Mann Whitney U and Chi-square tests were used to compare means between groups and for comparison of proportions.  $p < 0.05$  values were considered statistically significant.

**Findings:** In histopathological examination, urethral inflammation was reduced with oral pirfenidone treatment after urethral damage in subjects (9). H&E staining of injured urethral tissues showed narrow urethral space and increased inflammatory cells. When the oral pirfenidone group was compared with the intraurethral pirfenidone group, it was found that oral pirfenidone treatment was more effective in terms of preventing inflammation in rabbits ( $P < 0.05$ ). Fibrosis values of the subject groups were similar, no statistically significant difference was found between the groups and in the pairwise comparison of the groups. No significant difference was found in terms of fibrosis between rabbits with urethral damage, urethral damage + oral pirfenidone treatment and urethral damage + intraurethral pirfenidone treatment. No significant difference was found in the levels of IL-1, PDGF, TNF-alpha, FGF and TGF-beta, which are biomarkers responsible for wound healing, inflammation and fibrosis formation.

**Conclusion:** Pirfenidone, known for its anti-inflammatory and antifibrotic effects, offers new hopes in the management of urethral fibrosis, for which there are limited medical treatment options available.

**Keywords:** biomarkers, fibrosis, inflammation, pirfenidone, ureth1.

## GİRİŞ

Üretra darlığı, skar dokusu oluşumu sonucu üretranın daralması ile karakterizedir. Erkek üretra darlığı, 200–1.200/100.000 insidansı ile yaygın görülebilen; idrar yolu enfeksiyonu, mesane taşı, fistül, sepsis, böbrek yetmezliğine neden olabilen ve yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkileri olabilen bir hastalıktır(10). Üretra darlığının en sık nedenleri idiyopatik, transüretal rezeksiyon, üretral kateterizasyon, pelvik kırık ve hipospadias cerrahisidir (11). Üretral darlık tedavisi karmaşık bir durumdur ve darlığın özelliklerine bağlıdır. Üretral dilatasyon, internal üretrotomi ve üretroplasti olmak üzere üç ana tedavi şekli mevcuttur. Üretral dilatasyon ve internal üretrotomi rutin olarak önerilmese de en sık kullanılan yöntemler iken üretra darlığını tedavi eden tek prosedür ise belirli bir uzmanlık gerektiren üretroplastidir.

Yara iyileşme süreci basamaklarının herhangi birinde oluşan anormallik sonucunda kötü veya bozuk iyileşme meydana gelmektedir. Yara iyileşmesinin çeşitli fazlarında olduğu gibi üretra darlığında da Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü alfa ve beta (TGF- $\alpha$  ve  $\beta$ ), Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi birçok kemokin rol almaktadır. Üretra darlığının patogenezinde, aşırı kollajen sentezi ve hücre dışı matrisin bileşimindeki değişikliklerin neden olduğu bir fibroz oluşum süreci yer almaktadır. Çeşitli derecelerdeki spongiofibrozis, az kompliyanlı dokuya ve üretral lümen kalibresinin azalmasına neden olmaktadır. Üretra darlığı modellerinde fibrozisi önlemek için çeşitli antifibrotik etkinliği olan ajanlar kullanılarak yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Halofuginon, Mitomisin C, Botulinum toksin A, Somatostatin analogu, Glukokortikoidler ve Rapamisin klinik olarak denenmiş ancak günümüzde darlık oluşumunu engelleyecek veya ortadan kaldıracak cerrahi tedavi dışında ilaç tedavisi bulunmamaktadır (1–6).

Pirfenidon (PFD), idiyopatik interstisyel pnömonilerin ciddi bir formu olan İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) için onaylanmış bir ilaçtır (12). Aynı zamanda pirfenidon, yüksek oral biyoyararlanımı olan, antifibrotik aktivite sergileyen, antioksidan ve antienflamatuar etkileri olan küçük bir sentetik moleküldür. Bu etkiler,

çeşitli büyüme faktörlerinin (özellikle TGF-  $\beta$ , PDGF ve beta fibroblast 2büyüme faktörü), matris metaloproteinazların(MMP), İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi pro-inflamatuar araçların ve muhtemelen mitokondriyal fonksiyonda ve lenfosit aktivasyonunun modülasyonunda bir iyileşme sağlamaktadır. İPF'deki terapötik etkinliğine ve varsayılan antifibrotik faydalarına ek olarak, PFD'nin inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili patolojiler için de faydaları olduğuna dair cesaret verici kanıtlar vardır. Tüm bunlar göz önüne alındığında, PFD'nin üretra darlığında antifibrotik etkisinin işe yarayabileceği düşünülmüştür(13).

Bu deneysel hayvan çalışmasında; üretral darlık oluşturulan tavşanlarda oral ve transüretral olarak uygulanan PFD'nin pro-inflamatuar biyobelirteçlere olan etkisi, darlık oluşumunu ve üretral fibrosis gelişimini engellemedeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Bu araştırmada Lisanslı ve yetkili bir satıcıdan alınan  $120 \pm 20$  günlük, 3-4 kg ağırlığında 13 erkek Yeni Zelanda tavşanı denek olarak kullanıldı. Tüm tavşanlar steril kafeslerde ve standart koşullarda saklandı. Standart yem ve su verildi ve özel besin takviyesi yapılmadı. Denekler randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm tavşanlarda üretral doku hasarı oluşturuldu.

**Grup A: (3):** Sham. üretral hasar

**Grup B: (5)** üretral hasar + oral pirfenidon uygulaması (Tedavi 1. gün başlayıp 14 gün devam edildi. Pirfenidon 200mg/kg/tavşan/gün olarak tavşan içme suyuna karıştırılarak verildi.

**Grup C: (5)** üretral hasar + intra üretral pirfenidon uygulaması. İntraüretral salin solüsyon 200mg/ ml/kg/tavşan/gün 8F feeding üretral sonda ile dış üretral delikten 1cm derinlikte yapıldı. Solüsyonların tüm tavşanlarda intraüretral emilmesini sağlamak için penisin distal ve proksimal kısmına 5 dakika süreyle hafif bir klemp uygulandı (Resim-1). İlaç uygulamaları, üretral hasar oluşumundan itibaren 1. günden 14. güne kadar sürdü.

Denekler ketamin (30mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg vücut ağırlığı) kombinasyonu intramusküler olarak verilerek uyutuldu. Üretral hasar modeli Jaidine

ve arkadaşlarının tariflediği gibi 11Fr pediatrik rezektoskop ile eksternal sfinkterin distalinde veromontanumun 15 mm altında 40W enerji gücünde elektrokoterizasyon ile yapıldı (13). Elektrokoterizasyon, Mukozada beyazlama ve ülserasyon oluşuncaya kadar saat 11 ve 1 pozisyonlarında boş alan bırakılarak, 15 mm'lik neredeyse çevresel/sirküler olarak uygulandı (13). Tüm üretra hasarı yöntem ve hasar farklılığı olmaması için aynı kişi tarafından yapıldı.

Deneklerden, yara iyileşmesi aşamaları göz önüne alınarak 0-1-3-5-7 ve 14. Günlerde kan örneği alındı. 2000 g de 10 dakika santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri analize kadar -20°C saklandı. Serum TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , PDGF ve FGF düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı ve kaydedildi.

Araştırma deneklerine 15. gün yüksek doz intrakardiyak potasyum enjekte edilerek ötenazi uygulandı ardından tavşanlara penektomi yapılarak penis %10 formaldehit içine yerleştirildi ve inceleme için patolojiye yönlendirildi. Formalinle fikse edilmiş, parafine gömülmüş (formalin- fixed, paraffin-embedded, FFPE) üretra doku kesitleri, Hematoksilen&Eozin (H&E) ve Masson Trikrom (MTK) ile boyanarak ışık mikroskopunda histopatolojik olarak üretral fibrozis ve inflamasyon açısından incelendi. Üretra doku örnekleri de 20x-40x ışık mikroskopunda hematoksilen eozin ve trikrom boyama ile histopatolojik olarak incelendi. Mikroskopik kesitler iki farklı patolog tarafından değerlendirildi.

İnflamasyon derecelendirilmesi inflamatuvar hücre yoğunluğuna göre;

- **0:** Yok
- **1:** Fokal/hafif
- **2:** Yaygın hafif/fokal şiddetli
- **3:** Yaygın şiddetli

inflamasyonu oluşturan hücreler lenfositten zengin mononükleer hücrelerdi (14).

Fibrozis derecelendirmesi fibrozis oranına göre değerlendirildi.

- **0:** sonuç, boyanma ve fibroz yokluğu olarak değerlendirildi,
- **1:** sonuç hafif boyanma ve fibrozis (<%25) olarak değerlendirildi,

- **2:** sonuç orta derecede boyanma ve fibrozis (%25-50) olarak değerlendirildi,
- **3:** sonucu Şiddetli boyanma ve fibrozis (> %50) olarak değerlendirildi.

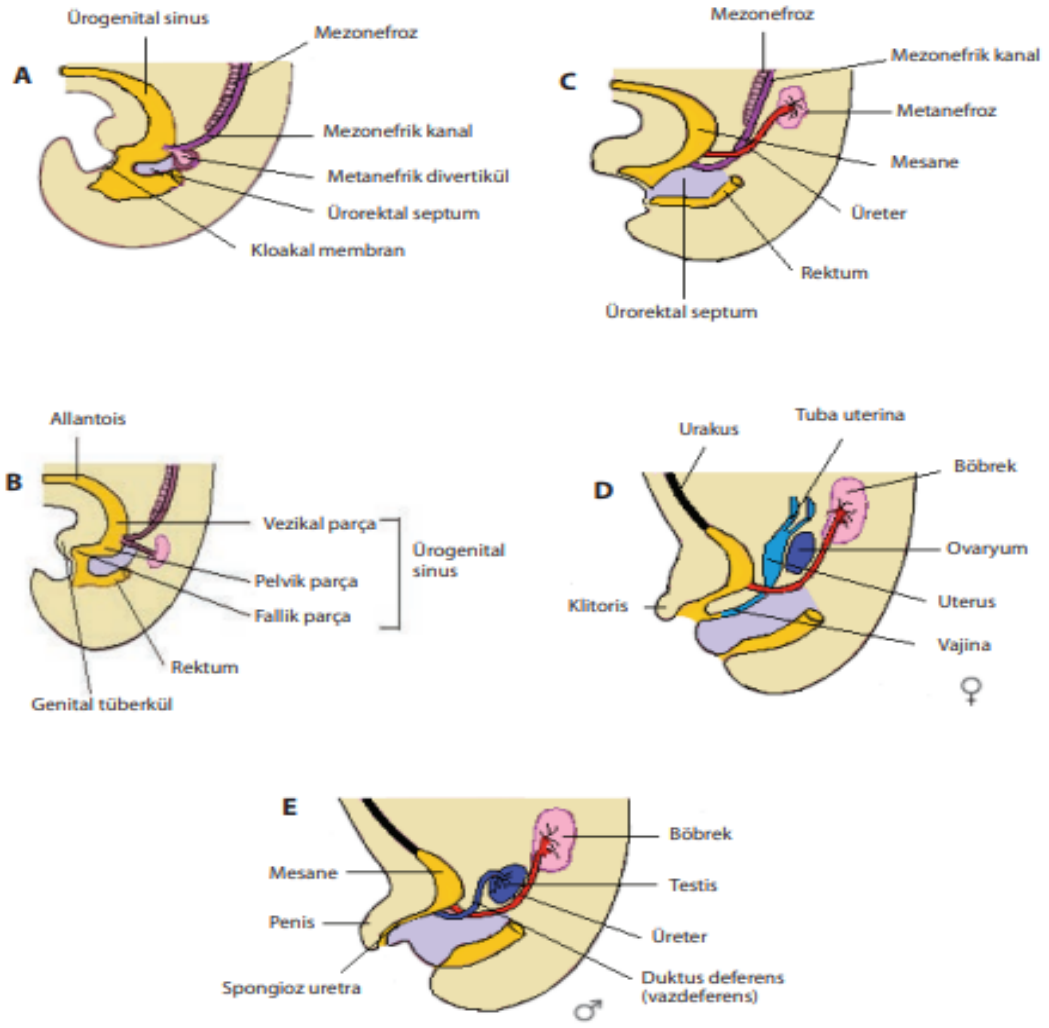
0 ile 3 arasındaki ilerleme önemli olarak kabul edildi(14).

## GENEL BİLGİLER

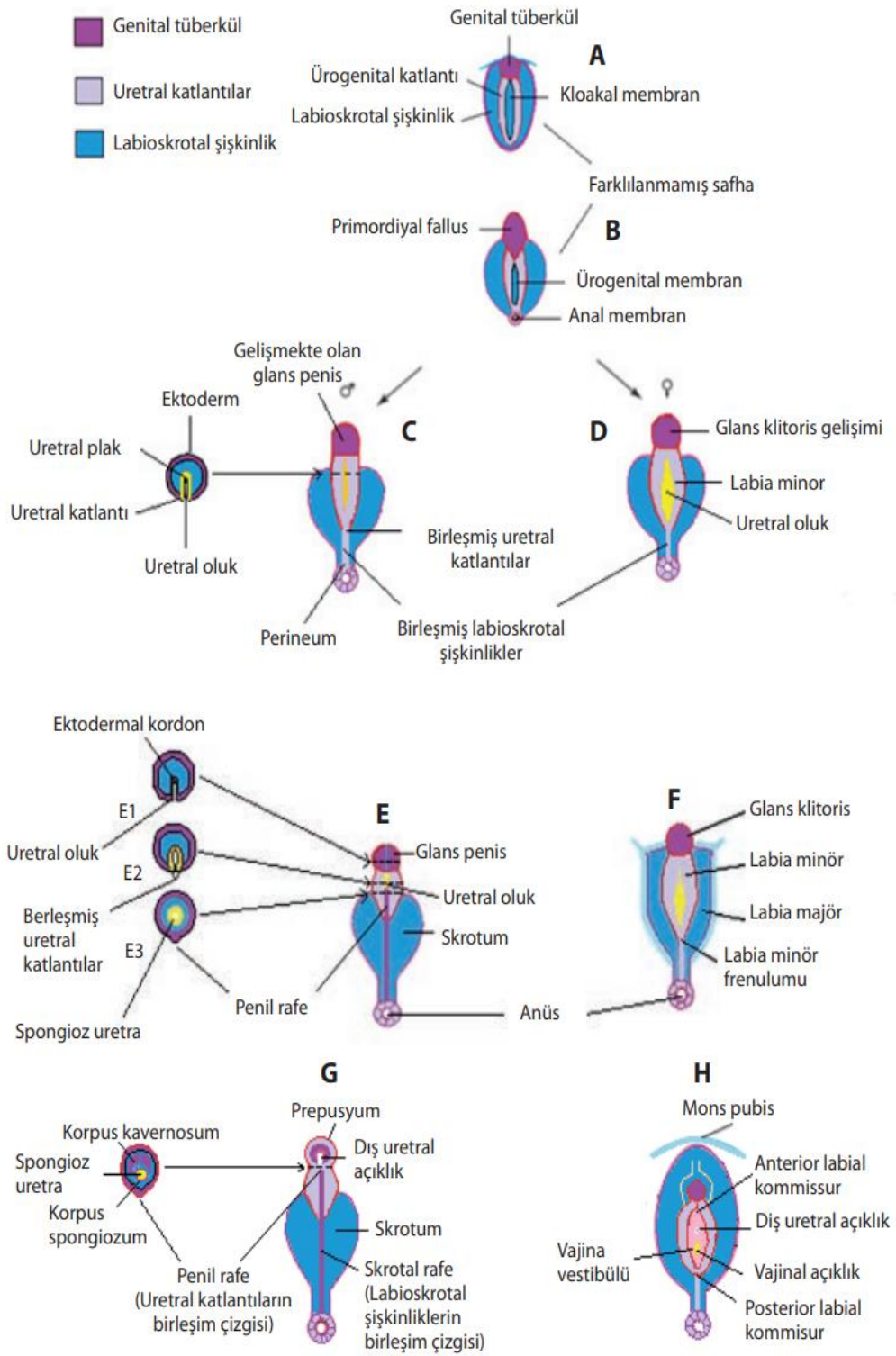
### 2.1 ÜRETRA EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Erkek üretra epitelinin büyük kısmı ve dişi üretra epitelinin tamamı ürogenital sinüs endoderminden köken alır. Kloaka, ürorektal septum ile dorsalde rektum ve ventralde ürogenital sinüse bölünmüştür (Şekil 1A-C) (15). Ürogenital sinüs, üç parçaya ayrılmıştır (16); Kraniyal vezikal parça; mesanenin büyük kısmını oluşturur ve allantois ile devam eder, Orta pelvik parça; mesane boynundaki uretra, erkekte uretranın prostatik ve membranöz parçası ile dişilerdeki uretranın tamamını oluşturan kısımdır, Kaudal fallik parça; genital tüberküle (klitoris ve penis'in primordiyumu) doğru büyüyen kısımdır ve spongioz (penil) uretrayı oluşturur (Şekil 1D,E).

Uzayıp genişleyen fallus penisi oluşturur. Penisin ventral yüzeyinde ürogenital katlantılar, ürogenital oluğun lateral duvarlarını oluştururlar. Ürogenital oluk, ürogenital sinüsün fallik parçasından uzanan üretral plağın endodermal hücrelerin proliferasyonu ile döşenir. Ürogenital katlantılar birbirleriyle penisin ventral yüzeyi boyunca birleşerek spongioz üretrayı oluştururlar. Dişilerde üretral katlantılar sadece posterior bölgede birleşip labia minorayı oluşturur (Şekil 2).

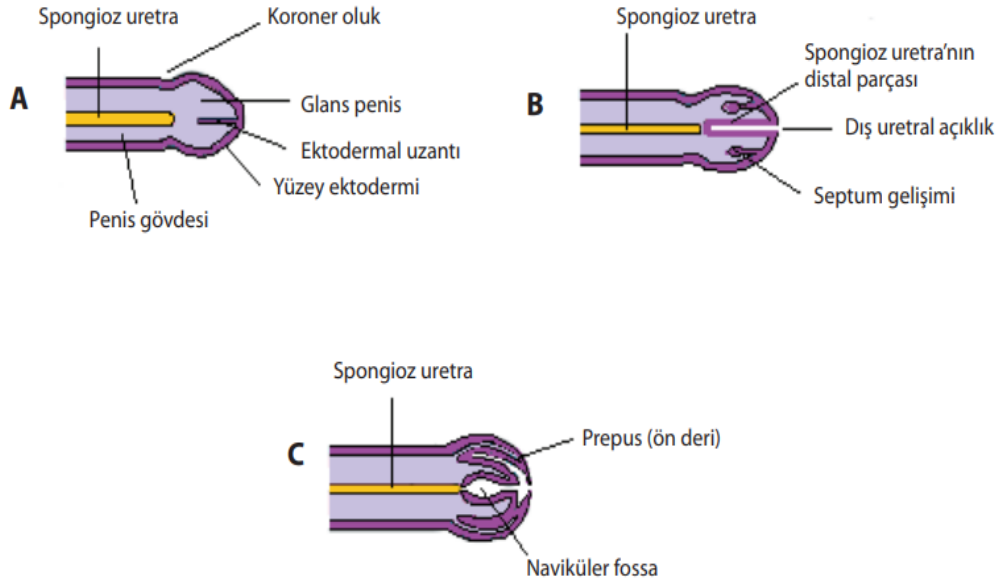


**Şekil 1.** A-E. 5-12 haftalık embriyoda kloka'nın ürogenital sinüs ve rektuma bölünmesi ve erkek ve dişi üretrasının oluşumu görünmektedir.



**Şekil 2.** A-H. 9., 11., ve 12. haftalarda erkek ve dişi dış genitalerin ve spongiöz üretranın oluşumu görülmektedir.





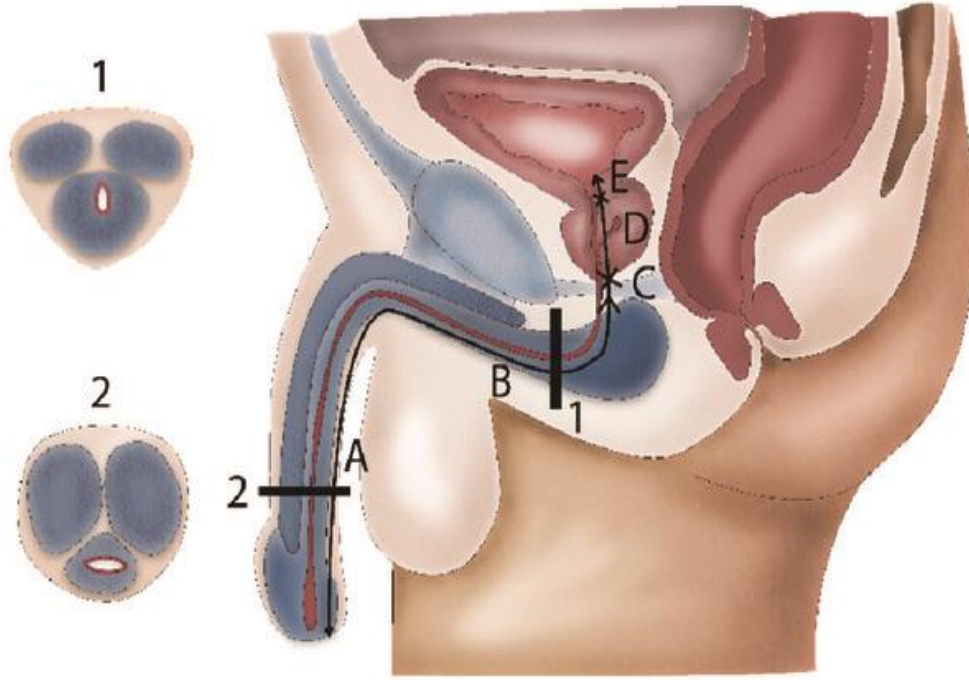
**Şekil 3.** A-C. Distal penis kısmının gelişimi görünmektedir. A, 11 haftalık. B, 12 haftalık. C, 14 haftalık

Erkeklerde, glans peniste yer alan üretranın distal kısmı, ektodermal hücre kordonundan köken alır, hücreler spongiyöz uretra parçası ile birleşinceye kadar glans penis ucundan içeri doğru büyürler, böylelikle üretranın terminal parçasının epiteli, yüzey ektoderminden gelişmiştir. Dolayısıyla spongiyöz uretra epitelinin iki ayrı kökeni vardır; ürogenital sinüsün fallik parçasının endoderminden ve üretranın naviküler fossayı döşeyen distal kısmı ise yüzey ektoderminden köken almaktadır (Şekil 3). Her iki cinste de üretranın bağ dokusu ve düz kas yapılar, splanik mezodermden köken alır.

## 2.2 ÜRETRA ANATOMİSİ

### 2.2.1 Erkek Üretral Anatomi

Erkek uretra, erkek genitoüriner sisteminin önemli bir bileşenidir. İşlevi sadece işemekle sınırlı değildir, aynı zamanda erkek üreme sisteminin de önemli bir parçasıdır. Üretra, hem erkek idrar hem de üreme sistemlerinin terminal bölgesi olarak görev yapan dinamik bir fibromusküler tüptür. Ortalama erkek uretrası 20 cm uzunluğundadır ve mesane duvarının içinde başlar ve penisin distal glansında biter. Genito-üriner membran ile anterior ve posterior uretraya ayrılır. Normal bir üretranın çapı yaklaşık 8-9 mm kadardır. (şekil 4)



**Şekil 4.** Erkek üretranın anatomisi. 1 =bulber üretra (üretra korpus spongiosumun içinden dorsal yönde uzanır); 2 = penil üretra (üretra merkezi olarak korpus spongiosumdan geçer). A = penis üretra; B =bulber üretra; C = membranöz üretra; D = prostatik üretra; E = mesane boynu.

#### **2.2.1.1 Anterior üretra**

Yaklaşık 15 cm uzunluğunda olup membranöz uretranın sonunda başlayıp eksternal meatusta sonlanmaktadır. Anterior üretra yüksek vasküler ve elastik yapıdan oluşan korpus spongiosum ile sarıdır. Spongioz vasküler yapı özellikle bulber üretrada yoğun şekilde bulunmaktadır.

##### **2.2.1.1.1 Üretral meatus**

Üretral meatus (Fossa Navikülaris) Üretranın en dar kısmıdır ve yaklaşık çapı 5 mm'dir.

##### **2.2.1.1.2 Penil üretra:**

- Yeri: Korpus spongiosum yoluyla penisin tüm uzunluğu boyunca dolaşır, dış üretral delikte (mea) sona erer.
- Genel Özellikler: Başlangıçta penisin girerken genişler ve penisin glansında tekrar genişleyerek naviküler fossayı oluşturur. Bulbouretral ve üretral bezler

bu kısma boşalır. Tipik olarak yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Üretranın en uzun kısmıdır.

- Histolojik Özellikler: Çok katlı skuamöz epitelden oluşan terminal kısmı hariç, yalancı çok katlı kolumnar epitel ile kaplıdır. Korpus spongiosum üretranın bu kısmını hemen çevreler.

### **2.2.1.1.3 Bulber üretra**

Bulbar üretra proksimalde ürogenital diyafram, distalde penoskrotal bileşkede suspansuvar ligament arası kadar yaklaşık 3-4 cm uzunluğundadır. Özellikle ventralinde yoğun bulunan spongiöz cisimle çevrilidir. Spongiyozumun etrafını bulbospongiöz kas çevreler. Bulbospongiöz kas işeme sonrası üretrada kalan son idrarı atmada ve ejakulasyonun daha güçlü olmasında role sahiptir.

### **2.2.1.2 Posterior üretra**

#### **2.2.1.2.1 Prostatik üretra:**

- Yeri: Mesane boynunun devamı olarak başlar Tamamen prostat bezi içerisinde yer alır.
- Genel Özellikler: Bu genellikle erkek üretrasının en geniş kısmıdır ve üretral tepeyi, seminal kollikulusu, prostatik utrikülü ve prostat kanallarının deliklerini içerir, tipik olarak 3,0 ila 4,0 cm uzunluğundadır. (şekil-5)
- Histolojik Özellikler: Ürotelyum hemen prostatın periüretral bölgesinin glandüler ve stromal dokusuyla çevrilidir.



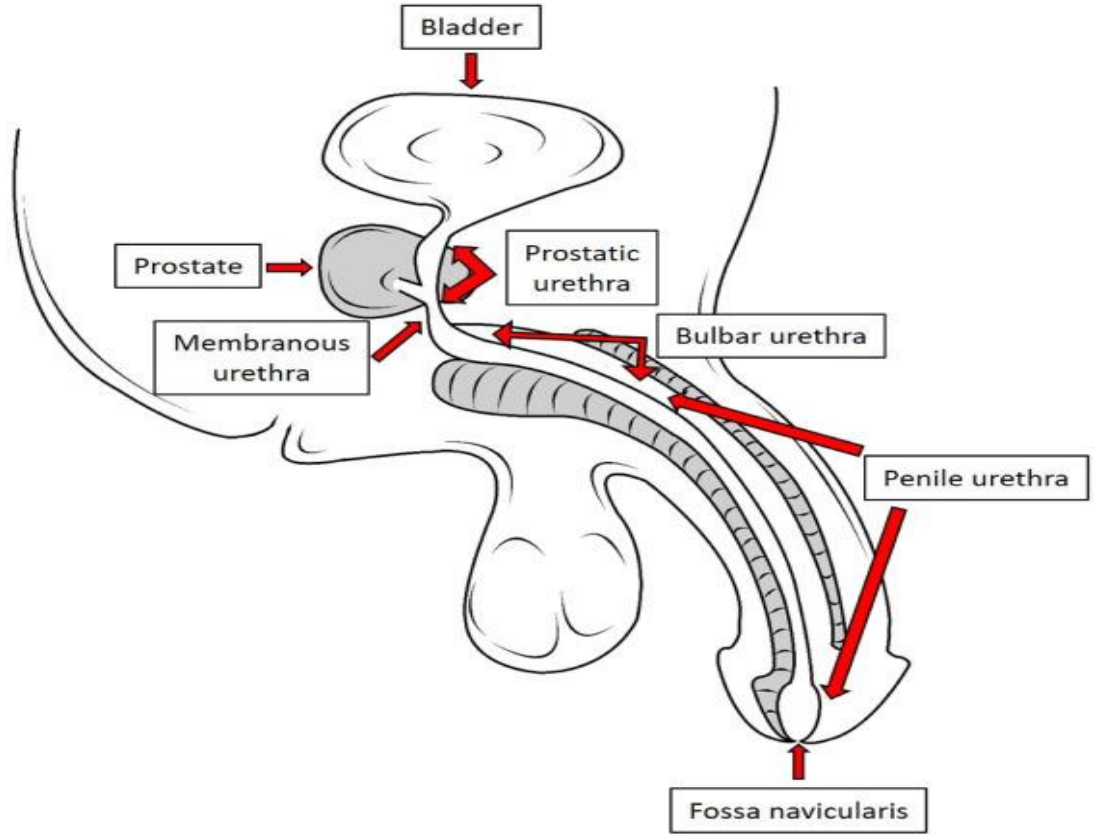
**Şekil 5.** Prostatik üretranın boşalma kanallarının girişinden (A) mesane boynuna (C) doğru endoskopik görünümü.

#### **2.2.1.2.2 Membranöz üretra:**

- Yeri: Prostatın hemen dışında başlar ve penil üretraya girmeden hemen önce biter.
- Genel Özellikler: Derin perineal kese, dış üretral sfinkter ve perineal membrandan geçer. Bulbourethral (Cowper) bezleri bu kısmın hemen arkasında yer alır, tipik olarak 2 ila 2,5 cm uzunluğundadır. Pelvik taban ve derin perineal bölgeden geçer. Eksternal meadan sonra üretranın en dar yeridir, İdrarın istemli kontrolünü sağlayan dış üretral sfinkter ile çevrilidir. N.Pudendus tarafından inerve edilir ve istemli kontrol sağlar. Üretranın en az genişleyen bölümüdür.
- Histolojik Özellikler: Ürotelyum psödostratifiye kolumnar epitelyuma dönüşür. Dış üretral sfinkter seviyesinde kalın iskelet kası katmanları bulunur. Bulbouretral bezler kesit görünümünde görülebilir.

#### **2.2.1.2.3 Mesane boynu**

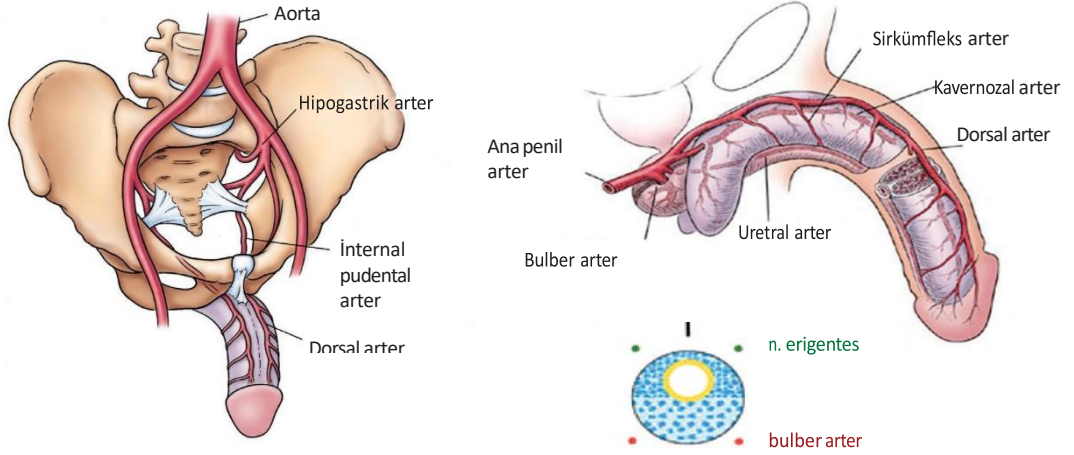
- Yeri: Mesaneden aşağı doğru uzanır ve prostat bezine girmeden önce biter.
- Genel Özellikleri: Mesane duvarlarının içine gömülüdür ve tipik olarak 0,5 ila 1,5 cm uzunluğundadır. internal sfinkteri içerir, otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir.
- Histolojik Özellikler: geçiş epiteli (ürotelyum)



Şekil 6. Erkek Üretranın kısımları

### 2.2.1.3 Üretranın Arteriyel Dolaşımı

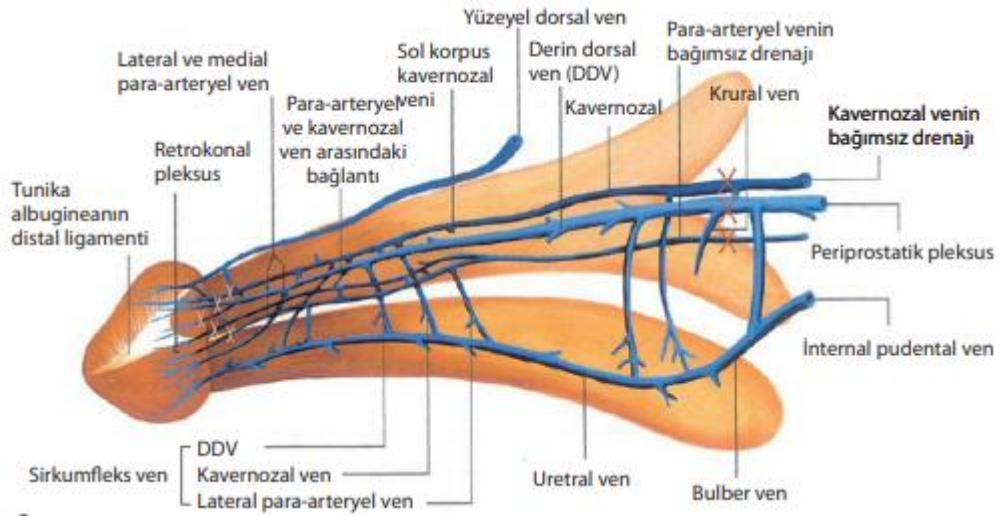
Prostatik ve membranöz uretranın kanlanmasını direkt olarak hipogastrik arterler sağlar. Bulber ve penil üretranın beslenmesi internal pudental arterler vasıtasıyla olur. Internal pudental arter Alcock kanalını geçtikten sonra perineal arter adını alır. Perineye vardıktan sonra bu arter ana penil arter olarak devam eder. Bu arter inferior pubik ramusun medialinde devam eder. Bulber uretra seviyesinde ana penil arter bulber arter, uretral arter, kavernozaal arter ve dorsal penil arter dallarını verir. Kavernozaal arterler korpus kavernozaum merkezinden ilerler ve Helisin arterleri verir. Penisin dorsal arterleri ise sirkümfleks arterleri verir. Hem helisin hem de sirkümfleks arterler glans penisin ereksiyonunda rol alırlar. (Şekil 7)



**Şekil 7.** Erkek üretra arteriyel dolaşımı

#### 2.2.1.4 Üretranın venöz drenajı

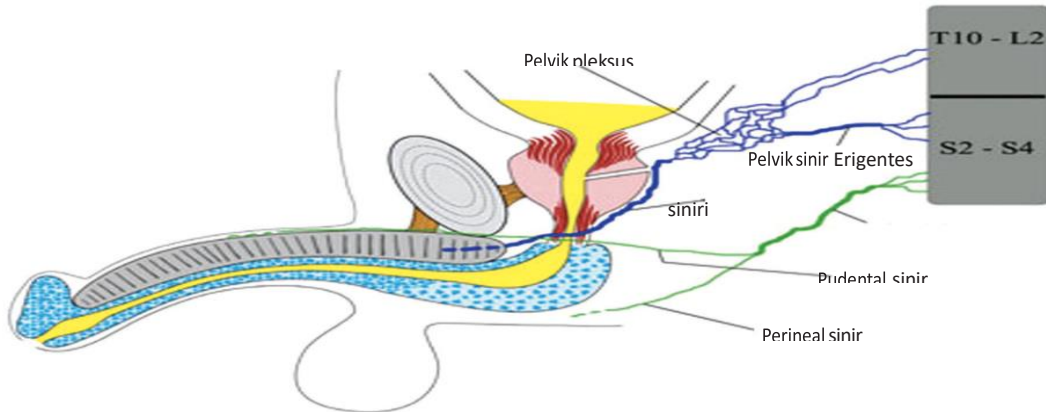
Korpus spongiosum ve korpus kavernozum köken alan periferik sinüzoidlerden başlar ve subtunikal venöz pleksuslar ile emisser venlere drene olur. Emisser venler tunika albuginea katları arasından seyredip sirkümfleks venlere dökülür. Bu venler ise penis dorsalinde derin dorsal vene drene olurlar. Derin dorsal venler korpus kavernozumlar arasından seyredip preprostatik pleksusa, burdanda internal pudental venlere dökülürler. Derin dorsal ven, sirkümfleks ve emisser venler aracılığıyla glans penis ve distal 2/3 korpus kavernozum ve korpus spongiosumun ana venöz drenajını sağlar. Proksimal üretranın venöz drenajını ise emisser venlerin yanı sıra bulber ven, bulbouretral ven ve krural venler ile internal pudental vene drene olur. (şekil 8)



Şekil 8. Üretranın venöz drenajı

### 2.2.1.5 Üretranın sinirsel uyarımı

Penis motor ve somatik olmak üzere iki farklı sinir ağı ile inerve edilir. Otonomik sinir sistemi sempatik (T10-L2) ve parasempatik (S2-S4) sinir liflerinin birleşimi ile pelvik pleksus aracılığı ile penisin motor inervasyonunu gerçekleştirir. Pelvik pleksusun kaudal uzantıları kavernoza siniri (N. Erigentes) oluşturur. Somatik sinir sistemini S2-S4 sinir lifleri alan pudental sinir sağlar. Bu sinir Alcock kanalında pudental arterlere eşlik eder ve kanaldan çıktıktan sonra pelvik tavanı (levatör ani) ve penisi (iskiokavernoza ve bulbokavernoza kaslar) inerve eder. Pudental sinir aynı zamanda pelvis ve perinenin sensöryal duyusunu da sağlar. (Şekil 9)



Şekil 9. Üretranın sinirsel uyarımı

## **2.2.2 Kadın Üretral Anatomi**

Kadınlarda üretra nispeten kısadır (yaklaşık 4 cm). Mesanenin boynundan başlar ve aşağı doğru perineal membran ve kaslı pelvik taban yoluyla geçer. Üretra, vestibül olarak bilinen labia minör arasındaki bölgede doğrudan perineye açılır. Vestibül içinde üretral delik, vajinal açıklığın önünde ve klitorisin 2-3 cm arkasında yer alır. Üretranın distal ucu, üretranın her iki yanında yer alan iki mukoza bezinin (Skene bezleri) varlığıyla işaretlenir. Erkek prostatına homologdurlar.

### **2.2.2.1 Nörovasküler Tedarik**

Kadın üretrasının arteriyel beslenmesi internal pudental arterler, vajinal arterler ve vajinal arterlerin alt vesikal dalları yoluyla sağlanır. Venöz drenaj aynı isimdeki damarlar tarafından verilir.

Kadın üretrasının sinir beslemesi vesikal pleksus ve pudental sinirden kaynaklanır. Üretradan gelen visseral afferentler pelvik splanknik sinirlerde ilerler.

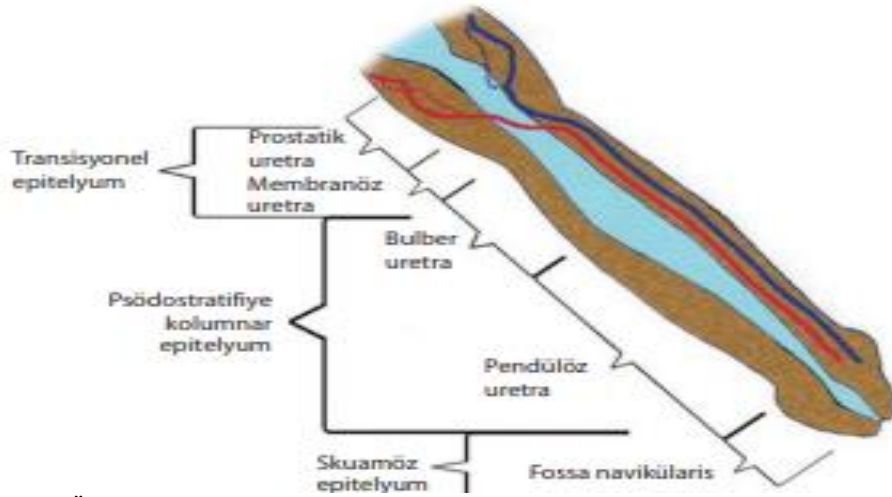
### **2.2.2.2 Lenfatik Drenaj**

Proksimal kadın üretrasının lenfatik drenajı internal iliak düğümlere, distal üretra ise yüzeysel kasık lenf düğümlerine boşalır.

## **2.2.3 Üretranın Histolojisi**

Üretra, mesane mukozasının uzantısı olan transisyonel epitelyum ile örtülüdür. Bu yüzden prostatik ve membranöz üretra transisyonel epitelyum ile örtülüdür. Bulber ve penil üretrada bu epitel psödostratifiye kolumnar epitele dönüşür. Fossa navikularise gelindiğinde üretra epiteli non-keratinize skuamöz epitele ile devam eder. Ayrıca anterior üretrada mukus sekresyonu yapan iki adet Cowper bezi (bulber üretrada yer alır), ve penil üretrada yer alan Littre bezleri mevcuttur. (şekil 10)





Şekil 10. Üretranın Histolojisi

## 2.3 ÜRETRA DARLIĞI

Erkeklerde üretral darlık, üretral mukozanın ve çevresindeki spongiöz dokunun (“spongiofibrozis”) fibrozis ve sikatrizasyon süreci nedeniyle anterior üretranın daralmış bir segmentini ifade eder. Erkek posterior üretrasında spongiyöz doku bulunmamakta ve bu bölgede stenoz terimi tercih edilmektedir (17).

Kadın üretra darlığını (KÜD) neyin oluşturduğuna dair evrensel bir tanım yoktur. Kadınlarda üretral darlık çoğu yazar tarafından üretral kalibrenin azalmasına neden olan 'sabit anatomik daralma' olarak tanımlanmaktadır (18). Bu azalmış üretral kalibre, < 10 Fr ila < 20 Fr arasında çeşitli şekillerde tanımlanır (19) ve çalışmaların çoğunluğu, 18-30 Fr'lik 'normal' üretral kalibreyle kıyasla < 14 Fr'yi tanısal üretral darlık olarak tanımlar.

Transeksüel hastalarda striktür terimi aynı zamanda çevrede süngerimsi doku olmamasına rağmen yeniden yapılandırılmış üretranın daralmasını tanımlamak için de kullanılır.

### 2.3.1 Epidemiyoloji

Erkeklerde 55 yaşından sonra görülme sıklığında keskin bir artış gözlenmekte olup ortalama yaş 45,1'dir. Genel olarak görülme sıklığının 100.000 erkekte 229-627 olduğu tahmin edilmektedir (20). En sık anterior üretra (%92,2), özellikle de bulber üretra (%46,9) etkilenir (21).

Kadınlarda, dirençli alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran hastaların %2-29'unda Mesane Çıkış Tıkanıklığı (MÇT) vardır ve bunların %4-

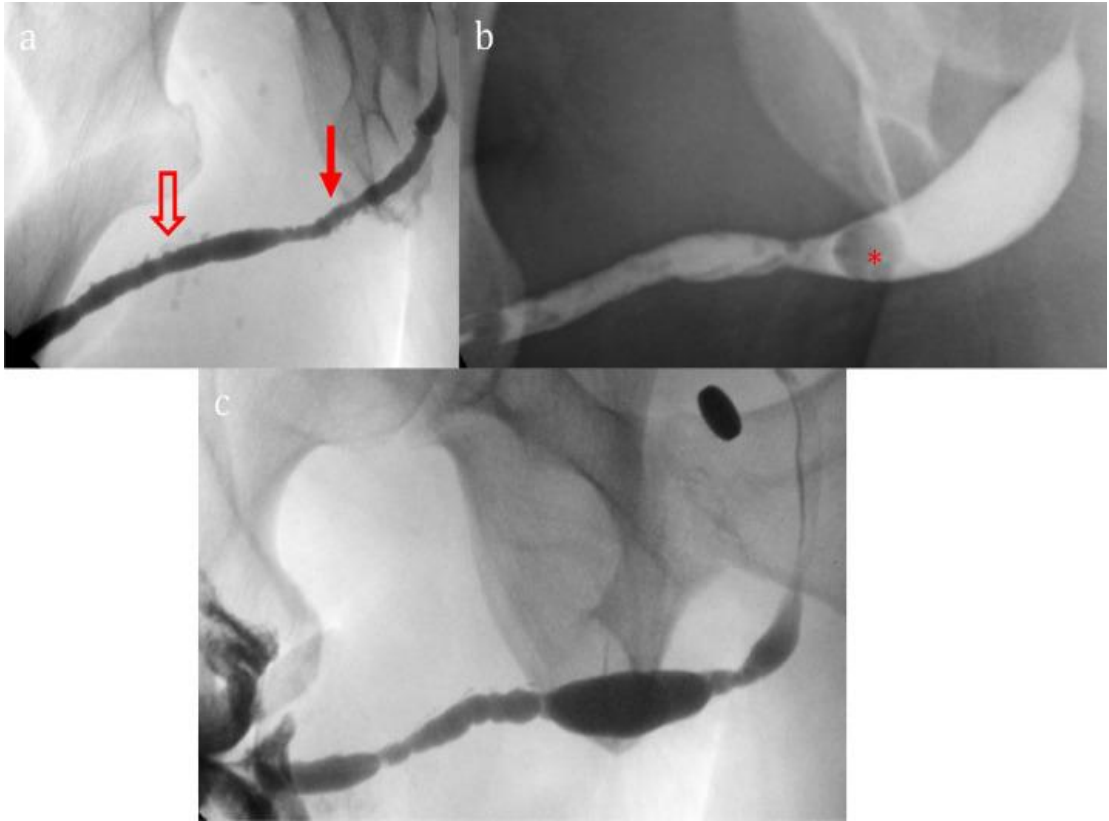
20'sinde üretral darlık olur (22). Bu nedenle gerçek KÜD, dirençli AÜSS'si olan kadınların %0,08-5,4'ünde görülür. 64 yaş üstü kadınlarda görülme sıklığında belirgin bir artış vardır (23).

### 2.3.2 Etiyoloji

Darlık etiyolojisi, sağlık hizmeti kalitesi, çevre ve uygulama kalıplarındaki farklılıklar nedeniyle dünyanın farklı bölgelerinde önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir (24).

#### A. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyona (CYBE) bağlı üretrit, özellikle de gonore, tüm darlıkların %41,6'sını oluşturan düşük kaynaklı ülkelerdeki darlıkların ana nedenidir (25).



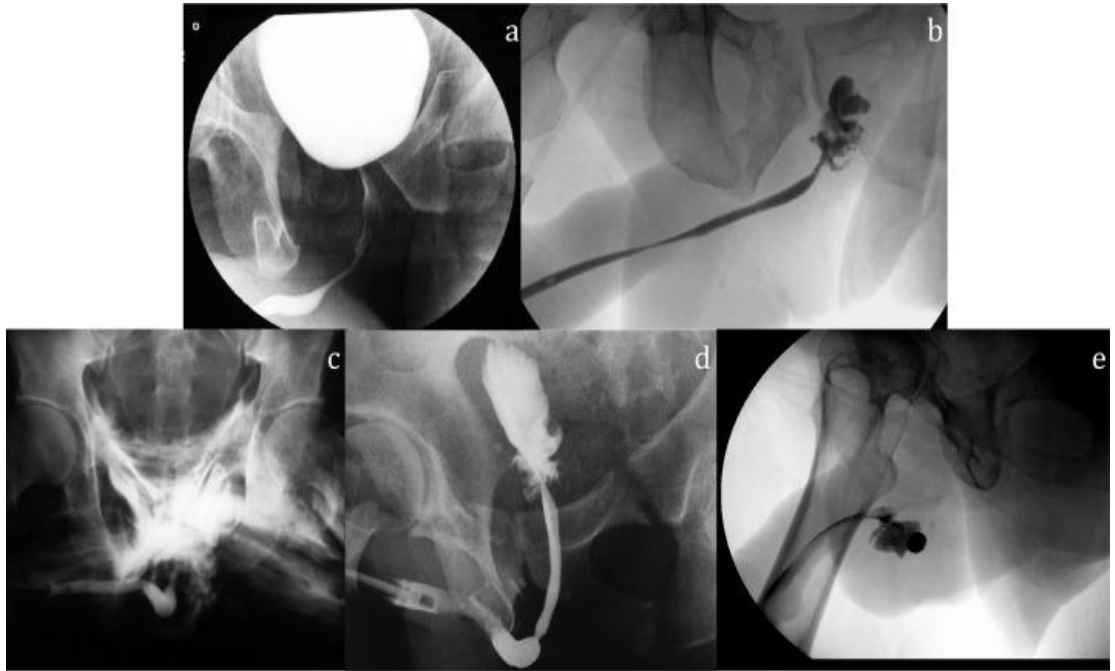
**Şekil 11.** Retrograd ürethrogram (a), gonokokal üretrit ile uyumlu, dilate Littre Bezleri (açık ok) ile birlikte penil ve bulber üretranın (düz ok) çok sayıda düzensiz uzun segmentli üretral darlıklarını göstermektedir. Condyloma aküminata ile uyumlu çok sayıda yuvarlak, pürüzsüz, intralüminal papiller dolun defektlerini (yıldız) gösteren ek retrograd ürethrogram görüntüsü (b). Retrograd ürethrogram görüntüsünde (c), liken skleroz ile uyumlu olarak penil ve bulber üretrada yaygın uzun segment darlık görülmektedir.

## **B. Enflamasyon**

Liken sklerozus vakaların %20'sinde üretrayı tutar (26) ve panüretal darlık hastalığının en yaygın nedenidir (%48,6) (21). LS'nin etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir (27).

## **C. Dış üretral travma**

Üretraya yönelik dış travma, yetişkinlerde darlık oluşumunun ikinci en yaygın nedenidir (11). Üretra, spor, araç kullanma, cinsel ilişki ve dövüş gibi belirli aktiviteler sırasında travmaya karşı hassastır. Bulbar üretra künt travmadan en sık etkilenen bölgedir (17), genellikle ata biner tarzda yaralanmalar veya perineye yapılan tekmeler sonucu oluşur. Vakaların %15'inde penis kırığı üretral yaralanma ile ilişkilidir (28). Motorlu araç kazaları, pelvik kırıklarla ilişkili posterior üretradaki künt yaralanmaların ana nedenidir (29). Savaş dışı durumlarda üretranın penetran yaralanmaları nadirdir (30).



Şekil 12. a, b, c, d ve e travmatik üretral yaralanmaları gösteren retrograd üretrogramlar.

## **D. İyatrojenik üretral yaralanma**

Erkeklerde üretranın iyatrojenik yaralanması, iyi kaynaklara sahip ülkelerdeki darlıkların en yaygın nedenlerinden biridir ve tüm darlıkların %32-79'unu oluşturur

(11). İatrojenik üretral hasarın önlenmesi, ürologların üretral darlıkları önleyebilmesinin ana yolunu temsil eder. İatrojenik üretral yaralanma en sık olarak üretral enstrümantasyon (örn. Üretral kateterizasyon, sistoskopi), benign prostat tıkanıklığı (BPT) ameliyatı, prostat kanseri ameliyatı veya radyoterapiden kaynaklanır (31).

Üretral kateterizasyona bağlı travmanın en sık görüldüğü yerler bulber ve posterior üretradır (32). Transüretral cerrahi, iyatrojenik üretral darlığın en yaygın nedenidir (33). Transüretral cerrahi sonrası üretral striktürün en sık görüldüğü yer bulbomembranöz üretradır, bunu fossa navikülaris ve penil üretra takip eder (34).

Kadınlarda üretral darlığın nedeni %48,5 oranında idiyopatik, %24,1 oranında iyatrojenik olup, önceki üretral dilatasyonlardan, ardından gelen fibrozis ile birlikte zor/travmatik kateterizasyondan, üretral ameliyatlardan (esas olarak divertikül cerrahisi, fistül onarımı ve idrar kaçırma önleyici prosedürler) ve travmadan (çoğunlukla pelvik cerrahiyi takiben) kaynaklanmaktadır. Radyasyon tedavisi ve enfeksiyonlar kadın üretra darlığı'nın nadir nedenleridir (35). Üretranın en sık etkilenen segmenti orta üretra veya orta ila distal üretral kısımdır (%58). Panüretral darlıklar nadirdir.

### **2.3.3 Üretral Darlıklarda Sınıflandırma**

#### **2.3.3.1. Darlığın konumuna göre Erkeklerde;**

##### **➤ Anterior üretra**

- Meatustan ürogenital diyaframa kadar uzanır ve tüm uzunluğu boyunca korpus spongiosum tarafından çevrelenir (36).
- Meatal darlıklar: Bu darlıklar dış üretral kanalda yer alır ve glansın fossa navicularis'ine kadar uzanabilir.
- Penis darlıkları: Bunlar fossa navikülaris ile bulber üretra arasındaki segmentte bulunur.
- Dışarıdan, penil üretra; yaklaşık olarak balano-preputial sulkustan başlar ve penoskrotal bileşkeye kadar devam eder. Penil üretral segmentin tamamı korpus kavernoza'nın ventralindeki olukta uzanır ve ince bir korpus spongiosum tabakası ile çevrelenir.

- Bulber darlıklar: Bulber üretra penoskrotal bileşkeden başlar ve bulbospongioz kasla çevrilidir. Proksimalde ürogenital diyafram seviyesinde membranöz üretrada sona erer. Bulbar üretra proksimal ve distal kısımlara ayrılabilir. Proksimal bulber üretra, membranöz üretranın 5 cm içindeki segment olarak tanımlanır; üretra bol ventral süngerimsi doku ile bu kısımda eksantrik olarak uzanır. Distal bulber üretra, penoskrotal bileşkeye uzanan bitişik segment olarak tanımlanır (37). Membranöz üretraya doğru uzanan darlıklara bulbomembranöz darlıklar (BMD) adı verilir.
- Penobulbar darlıklar: Bunlar penil üretradan bulber segmente kadar uzanır ve üretranın uzun segmentlerini tehlikeye atar.

#### ➤ **Posterior üretra**

Posterior üretra yaklaşık 5 cm uzunluğundadır ve üç farklı segmente sahiptir (17):

- Membranöz üretra, üretranın ürogenital diyaframı geçen, proksimal bulber ve distal verumontanum arasında kalan alanıdır.
- Prostatik üretra, proksimal membranöz üretradan başlayıp mesane boynuna kadar uzanan prostat bezinin içinden geçer.
- Mesane boynu, internal üriner sfinkter ile çevrelenmiştir ve prostatik üretra ile mesane arasındaki bağlantı noktasıdır.

#### **2.3.3.2 Kadınlarda**

Kadınlarda üretra yaklaşık 4 cm uzunluğundadır ve üst, orta ve alt kısımlara bölünmüştür.

#### ***Darlık sıklığına göre sınıflandırma***

Yıllar boyunca çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir (38). Düşük ve yüksek dereceli darlıkların tanımı tartışmalı olmaya devam etmektedir (39). 3 mm'den küçük bir üretral plak, yüksek dereceli veya sıkı bir darlık olarak kabul edilir (40). Normal işleyen bir mesanede, üretral lümenin çapı 10 Fr'nin altına düşene kadar akış hızının azalmayacağı gösterilmiştir (39).

**Tablo 1.** Üretral daralmanın derecesine göre EAU sınıflandırması

Kategori	Tanım	ÜRETRAL LÜMEN (French [Fr])	DERECE
0	Görüntülemeye normal üretra	-	-
1	Subklinik darlık	Üretral daralma var ama > 16Fr	Düşük
2	Düşük dereceli darlık	11-15 Fr	Düşük
3	Yüksek dereceli darlık	4-10 Fr	Yüksek
4	Neredeyse obliteratif darlık	1-3 Fr	Yüksek
5	Obliteratif darlık	Üretral lümen yok (0 Fr)	Yüksek

### 2.3.3.3 *Transseksüel erkek ve kadınlarda darlıklar*

#### ➤ **Trans kadınlar**

MtF(MALE TRANS FEMALE) cinsiyet doğrulama ameliyatının ardından penil üretra rezeke edilir. Meatal darlıklar distal bulber üretra ile neovajina bileşkesi arasında oluşan neomeatusta meydana gelen darlıklar olarak tanımlanır. Diğer bölümler (bulbar ve arka) biyolojik insandakiyle aynıdır.

#### ➤ **Trans erkekler**

FtM (FEMALE TRANS MALE) cinsiyet doğrulama ameliyatlarından sonra üretrada dört farklı alan tanımlanabilir (41):

- Doğal üretra, ameliyat sırasında korunan kadın üretral segmentidir. Mesane boynundan orijinal dış meaya kadar uzanır.
- Sabit kısım (pars fixa) veya perineal üretra, orijinal dış meadan başlayarak doğal üretrayı takip eder. Bu segment lokal dokular, tipik olarak vestibüler mukoza veya anterior vajinal mukoza kullanılarak yeniden yapılandırılır. Seyri erkeklerdeki bulber üretral segmente benzer, ancak spongiozal doku ile örtülmez.
- Anastomoz kısmı pars fixa'nın neofallus ile birleştiği bölgedir.

- Fallik üretra neofallus veya metoidioplasti içinde yer alan ve genellikle deri tüpünden oluşan segmenttir. Seyri erkeklerdeki penis uretrasına benzer, ancak spongiozal doku ile örtülmez.

### **2.3.4 Teşhis değerlendirmesi**

Üretral darlık hastalığının kapsamlı tanısal değerlendirmesi, klinik öykü ve muayeneyi, idrar tahlilini (+/- kültür), üroflowmetri ve işeme sonrası rezidüel (PVR) değerlendirmeyi, radyografiyi ve endoskopiye kapsar.

#### **2.3.4.1 Hasta geçmişi**

Öykü almanın amacı semptomların ciddiyeti ve süresi, olası etioloji, önceki tedaviler, komplikasyonlar, ilişkili sorunlar ve cerrahi sonucu etkileyebilecek hasta faktörleri dahil olmak üzere semptomların değerlendirilmesidir.

Üretral darlık hastalığının klinik görünümü değişkendir. Endoskopik olarak doğrulanmış üretral darlık tanısı olan hastaların en sık görülen başvuru şekli AÜSS olup, bunu akut idrar retansiyonu, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve zor kateterizasyon izlemektedir. AÜSS olarak zayıf akım, bunu tamamlanmamış boşaltma ve idrar sıklığı takip etmiştir (42).

Genitoüriner ağrı yaygın bir özellik olup mesane ve/veya üretrada hissedilebilir, daha şiddetli AÜSS ile ilişkilidir, genç erkekler tarafından hissedilme olasılığı daha yüksektir ve rekonstrüksiyon sonrası çoğu zaman düzelir (43). Diğer şikayetler arasında püskürtme, görünür hematüri, üretral apse/nekrotizan fasiit, ani sıkışma ve idrar kaçırma yer almaktadır (42).

Etiyolojii belirlemek için pelvik, genital veya perineal travma öyküsü, önceki enstrümantasyon, önceki ameliyatlara, ışın tedavisi veya fokal tedaviler ve üretrit hakkında bir araştırma yapılmalıdır. Radyolojik değerlendirmenin veya cerrahi tedavinin zamanlamasını etkileyebileceğinden önceki cerrahi yaklaşımları ve en son müdahalenin (örn. dilatasyon) tarihini belgelemek önemlidir.

Üretral darlık hastalığı olan hastalarda cinsel işlev sorunları yaygındır (44) ve cinsel işlev cerrahi müdahaleden etkilenebilir (45); bu nedenle, erektil ve boşalma

fonksiyonunun durumu doğrulanmış araçlar kullanılarak oluşturulmalı ve belgelenmelidir.

Tedavi seçimini (küratif veya palyatif) etkileyebileceğinden hastanın performans durumu belirlenmelidir. Diyabet, bağışıklık sisteminin baskılanması ve sigara içme gibi doku iyileşmesini etkileyebilecek faktörler açısından geçmiş bir tıbbi öykü değerlendirilmelidir.

#### **2.3.4.2 Fiziksel Muayene**

Palpabl mesane varlığı açısından karın muayenesi yapılmalıdır. Herhangi bir suprapubik tüpün yeri, antegrad sistoskopi için potansiyel faydasını (tamiri kolaylaştırmak için) değerlendirmek üzere not edilmelidir.

Genital bölgenin muayenesinde sünnat derisinin varlığı, meatusun konumu ve boyutu ile Liken Skleroz'u düşündüren herhangi bir skar izi varlığı dikkate alınmalıdır. Tedaviyi değiştirirse LS'yi doğrulamak için ameliyat öncesi biyopsi yapılabilir ve maligniteden şüpheleniliyorsa biyopsi gereklidir (46).

Penil veya perineal fistül varlığına dikkat edilmelidir. Önemli fibrozis düşündüren sertleşmeyi değerlendirmek için üretra palpe edilmelidir. Nadiren kitle üretral karsinomu işaret edebilir. Üriner semptomların nedeni olabilecek prostat patolojisini değerlendirmek için rektal muayene yapılmalıdır. Posterior üretral stenozu olan hastalarda prostata rektal yapışıklık ve çevre dokuların hareketliliği değerlendirilmelidir (47). Ağız mukozasının uygunluğu açısından ağız boşluğunun incelenmesi gerekir. BMI ölçümü, uzun bir süre boyunca litotomi pozisyonunda tutulduğunda bacak kompartman sendromu riski daha yüksek olan obez bireyleri belirleyecektir. Abartılı bir litotomi pozisyonu düşünüldüğünde kalça hareketliliğinin değerlendirilmesi önemlidir, çünkü bazı hastalarda çözülmemiş ortopedik problemler nedeniyle sınırlı kalça fleksiyonu olabilir.

#### **2.3.4.3 Daha ileri teşhis değerlendirmesi**

##### **➤ İdrar tahlili ve idrar kültürü**

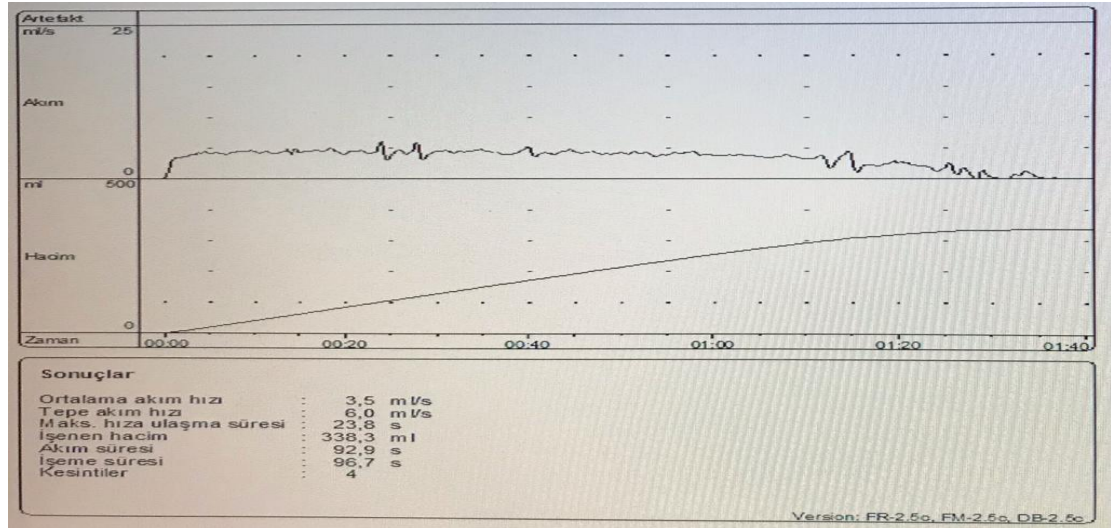
İdrar tahlili AÜSS'li hastaların değerlendirilmesinin önemli bir bileşenidir. Enfeksiyon düşünülüyorsa tanıyı doğrulamak, etken organizmayı ve antibiyotik



duyarlılığını belirlemek için idrar kültürü yapılmalıdır. Peri-operatif sepsisi önlemek için bakteriüri cerrahi müdahaleden önce tedavi edilmelidir.

#### ➤ Üroflowmetri ve işeme sonrası rezidüel tahmin

Uzamış bir plato ile birlikte azalan maksimum akış hızı, üretral darlığın neden olduğu konstriktif obstrüksiyonun karakteristiğidir. (şekil 13)



Şekil 13. Darlık paterni ile uyumlu üroflowmetri eğrisi

Üroflowmetri genellikle acil mesane drenajı gerektirebilecek idrar retansiyonu olan hastaları belirlemek için PVR'nin ultrason (US) tahmini ile birleştirilir. Üroflowmetri parametreleri aynı zamanda hastaların izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

Üretral darlık hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğunda ürodinamik çalışmalar endike değildir. Mesane fonksiyon bozukluğundan şüphelenilen hastalarda (örn. şiddetli depolanmış AÜSS, ışınlama öyküsü veya nörolojik hastalık), mesane fonksiyonunun değerlendirilmesi cerrahi karar vermede ve hasta danışmanlığında yardımcı olabilir.

#### ➤ Üretrografi

Retrograd üretrografi (RUG), darlık varlığını, yerini, uzunluğunu ve ilişkili herhangi bir anomaliyi (örneğin, yanlış pasajlar, divertikül) değerlendirmek için tercih edilen araştırma olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (48). (şekil 14)



ŞEKİL 14. Penis (a) ve bulber (b) üretral darlıkları gösteren retrograd üretrogram.

➤ **Sistoüretroskopi**

Sistoüretroskopi, şüpheli bir darlığın görsel olarak doğru şekilde tespit edilmesine olanak tanır veya obstrüktif işeme nedeni olarak bir darlığı ekarte edebilir. Üroflowmetri ve semptomlardaki değişikliklerden önce üretral lümenin daralmasını tespit edebilir. Sistoüretroskopi aynı zamanda Liken Skleroz veya diğer patolojilerin varlığını da değerlendirebilir, ameliyattan önce mesanenin değerlendirilmesine olanak tanır ve mesane taşları gibi diğer patolojileri tanımlayabilir. Sistoüretroskopi özellikle retrograd üretrografide (RUG'da) gözden kaçabilen proksimal bülbomembranöz darlıklar'ın (BMD) teşhisinde faydalıdır.

➤ **Ultrason**

Üretranın ultrasonu veya sonoüretrografi (SUG), anterior üretral darlık hastalığının invaziv olmayan üç boyutlu bir değerlendirmesini sağlar; darlığın yeri, uzunluğu ve ilişkili spongiofibrozun derecesi dahil birçok bilgiyi verebilir.

➤ **Manyetik rezonans görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Pelvik Kırığa bağlı Üretral Yaralanma (PKÜY)'leri, arka üretral stenozları ve anterior üretral darlıkları görüntülemek için kullanılmıştır.

Manyetik rezonans görüntülemenin ayrıca divertikül, tümörler, fistüller ve taşlar gibi ilişkili patolojilerin teşhisinde daha doğru olduğu bulunmuştur (49). Prostat kanseri için ışınlama sonrası idrar yolu ile simfiz pubis arasında fistül oluşması

durumunda, fistül yolu MRG'de açıkça gösterilebilir (50). Manyetik rezonans görüntüleme, posterior üretral stenozların uzunluğunu belirlemede retrograd üretrografi ve voiding sistoüretrografiden daha doğrudur ve divertikül, fistül gibi alternatif ilişkili patolojileri tespit edebilir. MR'ın ana avantajı, daha fazla anatomik ayrıntıya sahip olmasıdır. Bu teknik rutin durumlarda yaygın olarak kullanılmaz, ancak hasta yönetimini değiştirebilecek ilişkili patolojilerin teşhisinde yardımcı olabilir.

### **2.3.5 Erkeklerde üretral darlık yönetimi**

#### ***2.3.5.1 Konservatif Seçenekler***

##### ***2.3.5.1.1 Gözlem***

Üretral lümenin çapı  $< 10$  Fr olduğunda, bir darlık genellikle akışta azalmaya neden olur (39). Diğer darlıklarda ( $>10$  Fr) tanı sıklıkla asemptomatik hastalarda başka nedenlerle yapılan ürolojik muayene (örn. sistoskopi, üretral kateterizasyon ihtiyacı) nedeniyle tesadüfen konur (39). Asemptomatik tesadüfi ( $> 16$  Fr) darlığı olan hastaların ilerleme ve semptom geliştirme riski düşüktür. Asemptomatik tesadüfi ( $>16$  Fr) darlığı olan hastalara müdahale etmeyin. Radyasyonun neden olduğu bullomembranöz darlıkları olan ve/veya performans durumu kötü olan hastalarda uzun süreli suprapubik kateteri düşünün.

##### ***2.3.5.1.2 Suprapubik kateter***

Radyasyona bağlı üretral darlıkların tedavi edilmesi zor bir popülasyondur çünkü üretral rekonstrüksiyon için darlıksız oranlar, ışınlanmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha düşüktür (51). Radyasyonun neden olduğu bullomembranöz darlıklar için başlangıçta suprapubik kateter ile tedavi edilen hastaların sadece yarısı üretroplastiye ilerleyecektir. Suprapubik kateter aynı zamanda ameliyat edilemeyecek zayıf hastalarda veya (ileri) üretral cerrahi istemeyen ve suprapubik kateterin komplikasyonlarını kabul etmeye istekli olan hastalarda da bir seçenektir (52).

##### ***2.3.5.2 Erkeklerde anterior üretral darlıkların endolüminal tedavisi***

Darlıkların çoğunu daha az invaziv ve zaman alıcı yöntemlerle tedavi etme yeteneği, özellikle uzman cerrahi servislerin mevcut olmadığı veya hastaların daha

pragmatik, hemen elde edilebilen bir çözümü tercih ettiği durumlarda bariz faydalar sunar.

#### **2.3.5.2.1 Doğrudan görüşlü internal üretrotomi**

Çağdaş uygulamada, direkt görüşlü internal üretrotomi (DGIÜ), üretral darlıkların birinci basamak tedavisinde yaygın olarak uygulanmaktadır (53). Genellikle genel veya spinal anestezi altında yapılır ancak sedasyonlu veya sedasyonsuz lokal anestezi altında iyi tolere edildiği gösterilmiştir (54). Birden fazla şekilde yapılabilir;

- “Soğuk bıçak” direkt görüşlü internal üretrotomi
- “Sıcak bıçak” direkt görüşlü internal üretrotomi
- Lazer üretrotomi; Üretra darlıklarının tedavisinde Neodimyum:YAG, Argon, Holmiyum:YAG, Potasyum titanil fosfat (KTP) ve Tm:Yag dahil olmak üzere ürolojik uygulamalara yönelik lazerler kullanılmaktadır.
- Plazmakinetik (bipolar) üretrotomi

#### **2.3.5.2.2 Diğer Endoluminal Tedaviler**

- Aralıklı kendi kendine genişleme
- İntraüretral kortikosteroidlerle birlikte aralıklı kendi kendine dilatasyon
- İntralezyonel enjeksiyonlar (Steroidler, Mitomisin C, Trombosit zengin plazma)
- Üretral stentler
- İlaç kaplı balon dilatasyonu

#### **2.3.5.2.3 İntralezyoner Tedaviler**

Adjuvan intralezyonel enjeksiyonların mantığı fibroblast proliferasyonunu ve aşırı üretral skarlaşmayı azaltmaktır (55).

##### **➤ Steroidler**

2014 tarihli bir Sistemik İnceleme(Sİ), intraüretral submukozal steroid enjeksiyonu ile Doğrudan Görüşlü İnternal Üretrotomi(DGIÜ) sonrasında intraüretral submukozal steroid enjeksiyonunun yapılmamasını karşılaştıran beş çalışma tanımladı; bunlardan ikisi Randomize Kontrollü Çalışma (RKÇ) idi (56). Steroid ve

kontrol grubundaki sırasıyla 57 ve 58 hastayla yapılan bu iki RKÇ'nin meta-analizi, nüks oranında istatistiksel bir fark göstermedi (OR: 0,53; %95 GA: 0,25-1,13; p=0,10). Nükse kadar geçen süre steroid grubunda anlamlı derecede daha uzundu (ağırlıklı ortalama fark = 4,43; %95 GA: 2,77–6,09, p < 0,00001). Her iki grup arasında advers olaylar (enfeksiyon, kanama, ekstremitasyon) açısından anlamlı fark yoktu (ağırlıklı ortalama fark = 1,59; %95 GA: 0,71–3,58, p=0,26).

➤ **Mitomisin-C**

2021'de, erkeklerde üretral darlığın minimal invaziv tedavisine farklı yardımcı maddelerin bir Sİ ve meta-analizi olan mitomisin C (MMC), anterior üretral darlıklar, daha uzun (>12 ay) takip grubunda, en düşük üretral darlık nüksü oranıyla ilişkilendirildi (intralezyonel enjeksiyon: OR 0,23, %95 CI 0,11-0,48; P< 2cm)(57).

İyi yürütülmüş ve yeterli derecede güçlendirilmiş RKÇ'lerin ve mevcut literatürde standardizasyonun (doz, teknik, hacim, vb.) bulunmaması durumunda, dikkatli bir klinik inceleme ve klinik araştırmanın bir parçası olarak ileriye dönük veri toplanması tavsiye edilir.

➤ **Platelet zengin plazma**

Rezaei ve arkadaşları, uzunluğu 1,5 cm'den kısa olan primer bulber darlıklarda DGIÜ + trombosit zengin plazma (PRP) (n=44) ile DGIÜ + salini (n=43) karşılaştıran bir RKÇ yürüttüler (58). İki yıllık darlıksızlık oranı PRP'li veya PRP'siz DGIÜ'den sonra sırasıyla %78 ve %56 idi (p=0,034). Komplikasyonlar sıklıkla ancak her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (DGIÜ + PRP: %70; DVIU + salin: %79). Tüm komplikasyonlar (üretral kanama, hematüri, üretral ağrı, pelvik ağrı, idrar kaçağı ve genitoperineal şişlik) Clavien-Dindo sistemine göre derece 1 olarak sınıflandırıldı. Genel klinik uygulamadan önce bu tedavinin daha fazla doğrulanması gerekmektedir.

### **2.3.5.3 Açık onarımlar (üretroplastisi)**

#### **2.3.5.3.1 Penis üretra darlıklarının tedavisinde üretroplastinin rolü**

➤ **Aşamalı augmented üretroplastisi**

Genel olarak rekonstrüktif ürologlar, daha karmaşık üretral darlık hastalığı olan erkeklerde (geçmişte birden fazla müdahale, belirgin spongiofibroz veya eksizyon gerektiren skarlaşma gibi olumsuz klinik bulgular, üretral plağın kalitesizliği) bu yaklaşımı izleme eğilimindedir. Greftin sorunsuz bir şekilde iyileşmesi koşuluyla,

üretanın tübülerizasyonuna geçmeden önce en az dört ila altı aylık bir aralık önerilmiştir (59).

➤ **Tek aşamalı büyütme üretroplastisi**

Tek aşamalı üretroplastisi, çoklu operasyonlara, ilgili işlem sırasındaki risklere ve tanım gereği aşamalı üretroplastilerin ilk bölümünü takip eden kozmetik ve fonksiyonel sonuçlara gerek kalmadan darlığın yeniden yapılandırılması seçeneğini sunar (60).

Tek aşamalı teknikler;

- dorsal OMG
- ventral OMG
- double (dorsal + ventral) onlay, penile/scrotal deri greft /OMG ile beraber
- dorsal penile deri greft
- penile deri flap

Bir tekniğin diğerine üstün olduğunu gösteren yüksek düzeyde kanıt mevcut değildir, ancak dorsal greft konumunun ventral olana göre daha yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir.

Tek aşamalı prosedürlerle ilgili kritik bir faktör, hastaların dikkatli seçilmesidir; çünkü uzun ve karmaşık darlıkları olan erkekler, tek aşamalı rekonstrüksiyon için iyi adaylar olmayabilir ve bu hastalarda tek aşamalı ameliyatlara girişimleri daha yüksek nüks oranlarına yol açabilir. Bazen bu seçim sadece intraoperatif bulgulara göre yapılabilmektedir. Bu nedenle, planlanmış herhangi bir tek aşamalı prosedür, aşamalı bir prosedüre dönüştürülebilir (61).

➤ **Penis üretral darlığı olan erkeklerde anastomotik üretroplastisi**

Anastomotik üretroplastisi, çok kısa (< 1 cm), yaralanmayla ilişkili penis darlıklarının olduğu seçilmiş vakalarda önerilebilir. Olumsuz intraoperatif bulgular durumunda, tek aşamalı bir yaklaşım mümkün olmayabilir ve aşamalı bir yaklaşıma dönüştürülmelidir.

➤ **Distal üretra darlıkları (mea stenozu, fossa navikularis darlıkları)**

Distal üretral darlıkların açık onarımı Malone meatoplastisi, deri flep meatoplastisi veya greft üretroplastisi şeklinde olabilir. Kısa distal mea darlıkları için Malone meatoplastisi (dorsal + ventral Meatotomi), %100'e varan açıklık oranlarına ve

kozmetik sonuçlardan %83 hasta tarafından bildirilen memnuniyete sahip bir teknik sağlar (62). Mea stenozu veya fossa navikularis/distal üretral darlığı olan erkeklerde meatoplasti/üretroplasti sonrası açıklık oranları, cerrahi müdahalenin türüne bağlı olarak %57-100 arasında değişmekte olup hasta memnuniyeti yüksek ve komplikasyonları minimal düzeydedir.

### **2.3.5.3.2 Bulber darlıklarda üretroplasti**

#### **2.3.5.3.2.1 “Kısa” Bulber darlıklar**

“Kısa” bir bulber darlığın uzunluğu tam olarak tanımlanmamıştır. Genel olarak “kısa bulber darlıklar”, darlığın eksizyonuna ve ardından gerilimsiz anastomoz onarımına uygun olanlardır. Sınır genellikle 2 cm civarındadır (63). Uygun hastalarda üretroplasti seçimi eksizyon ve primer anastomoz ve serbest greft üretroplasti arasındadır.

- **Eksizyon ve primer anastomoz (EPA);** Korpus spongiosumun transeksiyonu ile eksizyon ve primer anastomoz striktürün ve çevresindeki sponjiofibrozisin bulunduğu bulber üretra segmentinin tam kalınlıkta rezeksiyonuna dayanır. Rekonstrüksiyon gerilimsiz spatüllü anastomoz ile gerçekleştirilir.
- **Transeksiyonsuz eksizyon ve primer anastomoz;** Genellikle lümenin tamamen obliterasyonu ve korpus spongiosumun tam kalınlıkta skarlaşması ile ilişkili binici yaralanmaları dışında kısa bulber darlıklar için iyi bir alternatiftir (64).
- **Serbest greft üretroplastisi (SGÜ);** eksizyon ve primer anastomoz yöntemi çok yüksek açıklık oranlarına sahip olmasına rağmen kısa bulber darlıklarda da serbest greft üretroplasti uygulanmıştır.

#### **2.3.5.3.2.2 “Daha uzun” bulber darlıklar**

- **Serbest greft üretroplastisi (SGÜ);** EPA'ya uygun olmayan darlıklar için SGÜ tercih edilen tekniktir ve bukkal mukoza şu anda en yaygın kullanılan grefttir. Bulbar üretroplasti sırasında, bulbospongiosus kası genellikle orta hattan ayrılır ve bu durum kas ve perineal sinirlere zarar verebilir. Bu daha sonra işeme sonrası damlama ve boşalma bozukluklarını tetikleyebilir. Bunu

azaltmak için kas ve sinir koruyucu perineal yaklaşım uygulamaya konmuştur (65).

- **Augmente anastomoz onarımı;** Esas olarak darlığın gerilimsiz EPA için çok uzun olduğu (+/- 2-4 cm) vakalarda uygulanmıştır (66). Daha kısa (neredeyse) obliteratif segmentli daha uzun darlıklar için de yapılabilir (67). Bu durumda sadece en obliteratif segment eksize edilir, üretral plak anastomoz yapılır ve üretra ayrıca bir onlay greft ile yeniden yapılandırılır (67).

#### ***2.3.5.3.3 Penobulbar veya panüretral darlıklar için üretroplasti***

Açıklık oranları genellikle daha kısa üretral darlık rekonstrüksiyonlara göre daha düşüktür. Rekonstrüksiyonda bukkal mukozal greft, deri greftleri ile deri flepleri ve tunika albuginea kullanılabilir. Farklı teknikler ve materyaller gerekebileceğinden panüretral üretroplasti ameliyatları uzmanlaşmış merkezlerde yapılması önerilir.

#### ***2.3.5.3.4 Perineal üretrostomi***

Perineal üretrostomi, aşağıdaki durumlarda kompleks üretral darlık hastalığı olan erkeklerde işemenin yeniden sağlanması için kalıcı veya geçici bir çözüm sunar:

- Daha önce yapılan birden fazla başarısız üretroplasti ya da başarısız endoskopik tedaviden sonra daha kapsamlı bir cerrahi müdahaleyi engelleyen birden fazla komorbidite nedeniyle üretral açıklığı yeniden sağlamak için başka seçenek yoksa (68).
- Hasta için en uygun üretroplasti şekli konusunda cerrah adına kesinlik eksikliği varsa.
- Kanseri için üretrektomi ve/veya penektomi sonrasında (69).



### 2.3.5.3.5 Posterior üretra

#### 2.3.5.3.5.1 Travmatik olmayan posterior üretral darlık

##### ➤ Travmatik olmayan posterior üretral stenozun tedavisi

- **Endoskopik dilatasyon;** Lokal anestezi altında yapılabilir, veziko-üretral anastomoz darlığı ve radyasyona bağlı bulbomembranöz darlıklarda kullanılır.
- **Endoskopik insizyonu/rezeksiyonu;** İnsizyonlar, cerrahın tercihine göre birden fazla yerden gerçekleştirilebilir. Bununla birlikte, sırasıyla rektal yaralanma ve ürosimfizel fistülasyon riski nedeniyle saat altı ve on iki yönündeki agresif insizyonlardan kaçınılmalıdır (70). Soğuk/Sıcak bıçak, laser insizyonu, bipolar/monopolar rezeksiyon yöntemleri kullanılır.
- **Aralıklı kendi kendine dilatasyon;** özellikle ameliyat olmaya uygun olmayan/istenmeyen hastalar veya radyasyona bağlı BMS'si olan hastalar için geçerlidir (71).
- **İntralezyonel enjeksiyonlar;** Luminal fibrozisi stabilize etmek ve dolayısıyla tekrarlama riskini azaltmak için, endolüminal antifibrotik ajanlar enjekte edilir. Dirençli/tekrarlayan darlıklarda uygulanır. Kortikosteroidler, mitomisin-c kullanılır.
- **Üretral stent;** açıklık oranları düşüktür.

##### ➤ Travmatik olmayan posterior üretral darlıkta alt idrar yolu rekonstrüksiyonu

Endolüminal tedavi (tekrar tekrar) başarısız olursa veya posterior stenozun tamamen silinmesi durumunda, ameliyata girmeye motive olmuş uygun hastalarda alt üriner sistem (AÜS) rekonstrüksiyonu düşünülebilir. Yapılacak rekonstrüksiyonun seçimi darlığın uzunluğu, yeri, çapı ve etiyolojisi, kontinans durumu, mesane fonksiyonu, önceki radyoterapi, hastanın tercihi ve cerrahın uzmanlığına bağlıdır.

#### 2.3.5.3.5.2 Travma sonrası posterior stenoz

Pelvik fraktüre bağlı üretral hasar'ın (PFÜH) akut ve erken tedavisi EAU Ürolojik Travma Kılavuzlarında tartışılmaktadır. Obliteratif olmayan bir stenoz, membranöz üretradaki kısmi bir yaralanmanın sonucudur veya kısmi veya tam bir

yaralanmanın başarısız erken yeniden düzenlenmesinden sonra ortaya çıkar. Obliteratif stenoz, rüptüre üretral uçlar arasında distraksiyon defekti ile birlikte tam bir yaralanmanın sonucudur. Bu uçlar arasındaki boşluk yoğun fibrotik doku ile dolar (72).

PFÜH'in ertelenmiş tedavisi travmadan en erken üç ay sonradır. Bu dönemden sonra, pelvik hematoma neredeyse her zaman çözülmüştür, prostat daha normal bir pozisyona inmiştir, skar dokusu stabilize olmuştur ve hasta klinik olarak stabildir ve litotomi pozisyonunda uzanabilmektedir (73).

#### **2.3.5.3.5.2.1 Travma sonrası posterior stenoz için endolüminal tedavi**

##### **➤ Travma sonrası posterior stenozun birincil tedavisi olarak endolüminal tedavi**

Obliteratif bir stenozun ışığa kesme prensibini kullanarak endolüminal tedavisi (dilatasyon, internal üretrotomi) başarılı olmayacaktır (29) ve mesane tabanına veya rektuma doğru yanlış bir geçiş yaratma riski taşır (74). Obliteratif olmayan, kısa (< 1,5 cm) stenoz için tek bir endolüminal tedavi girişimi (endoskopik insizyon veya dilatasyon) yapılabilir.

##### **➤ Travma sonrası posterior stenoz için başarısız üretroplasti sonrası endolüminal tedavi**

Başarısız üretroplasti sonrası obliteratif olmayan ve kısa (< 1 cm) nüks durumunda endolüminal tedavi yapılabilir (75).

#### **2.3.5.3.5.2.2 Travma sonrası posterior stenoz için üretroplasti**

Progresif perineal EPA(eksizyon ve primer anastomoz), obliteratif bir stenoz ve obliteratif olmayan bir stenoz için ilk girişimde veya birincil endolüminal tedavinin başarısızlığından sonra standart tedavidir (29). Posterior üretraya erişim sağlamak için hem orta hat hem de ters U-kesi mümkün olsa da, orta hat insizyonu yüzeysel perineal ve posterior skrotal sinir ve damarlara yönelik travmada, cerrahi alan enfeksiyonlarının oranında ve hastanede kalış süresinin azalmasında önemli bir azalma ile ilişkilidir. Kombine transpubik abdomino-perineal yaklaşım yalnızca ilişkili para-üretral mesane tabanı fistülü, travmaya bağlı rekto-üretral fistül ve mesane boynu yaralanması gibi komplike vakalarda gereklidir (74).

### **2.3.6 Kadınlarda hastalık yönetimi**

#### **2.3.6.1 Kadınlarda üretral darlıkların belirti ve semptomları**

Kadınlarda üretral darlıkların (KÜD) semptomları spesifik değildir ve bu nedenle genellikle tanısızdır. Kadınlarda üretra darlığı karışık dolmuş ve işeme semptomlarıyla birlikte görülür. En sık görülen semptomlar; Sık idrara çıkma, ani başlayan, zorlayıcı, ertelenmesi zor idrar yapma isteği, mesaneyi tam boşaltamama hissi, zayıf idrar akış hızı, idrar kaçırma (stres, urge veya karışık) Daha az sıklıkta görülen semptomlar; İdrar yolu enfeksiyonu, Noktüri, Dizüri Çok nadir görülen semptomlar; üretral ağrı, terminal damlama, hematüri veya böbrek yetmezliği ile ortaya çıkar.

Genellikle KÜD tanısında semptomların gelişmesinden itibaren anlamlı bir gecikme olur ve açıklanan ortalama 4,3-12 yıllık (1-30 yıl arası) gecikmeler vardır (76).

#### **2.3.6.2. Kadınlarda üretral darlıkların tanısı**

- Öykü ve fizik muayene; prolapsus, kitleler, skarlar ve Liken skleroz, liken planus veya vulvo-vajinal atrofi gibi vulval dermatolojik bozuklukların değerlendirilmesi için ayrıntılı bir pelvik muayene. Üroflow ve işeme sonrası mesanede rezidü idrar miktarı ölçümü
- Görüntüleme; voiding sistoüretrografi, transrektal ultrasonografi, MR, Ürodinami
- Endoskopik; üretroskopi, sistoüretroskopi,

#### **2.3.6.3 Kadınlarda üretra darlıklarının tedavisi**

##### **2.3.6.3.1 Kadınlarda üretra darlıklarının tedavisi için minimal invazif teknikler**

Çeşitli minimal invazif tedaviler rapor edilmiştir; bunlar üretrotomi, üretral dilatasyon, meatotomi/ meatoplastiyi içerir.

##### **2.3.6.3.1.1 Kadınlarda üretral darlıkların tedavisi için üretrotomi**

Kullanıldığı takdirde, kadın üretrasında üretrotomi saat üç, dokuz ve bazen de on iki yönünde kesi yapılmasını gerektirir (77).

### **2.3.6.3.1.2 Kadınlarda üretral darlıkların tedavisi için üretral dilatasyon**

Düşük komplikasyon oranı, tekniğin minimal invaziv doğası ve makul başarı oranı nedeniyle, komplikasyonsuz bir KÜD'da ilk basamak tedavi olarak üretral dilatasyonla başlamak kabul edilebilir. Darlık tekrarlırsa üretral dilatasyonun tekrarlanması tedavisi pek mümkün değildir. Bu tedavi ile üretra 24 Fr ile 41 Fr arasında genişletilir.

### **2.3.6.3.1.3 Kadınlarda üretral darlıkların tedavisinde Meatoplasti**

Kadınlarda mea stenozu son derece nadir olup, kısa mea darlıklarında, meatoplasti ilk basamak tedavi seçeneğidir.

### **2.3.6.3.2 Kadınlarda üretral darlıkların tedavisi için üretroplastisi**

Kadın üretroplastisi ameliyatlarında vajinal greft, vajinal flep, labial/vestibüler greft, labial/vestibüler flep ve bukkal veya lingual greft kullanılabilir. Kadın üretroplastisinde dorsal yaklaşım saat 12 yönünde striktürotomi ile yapılır, ventral yaklaşım saat 6 yönünde striktürotomi ile yapılır ve çevresel yaklaşım ise tam çevre rekonstrüksiyonudur.

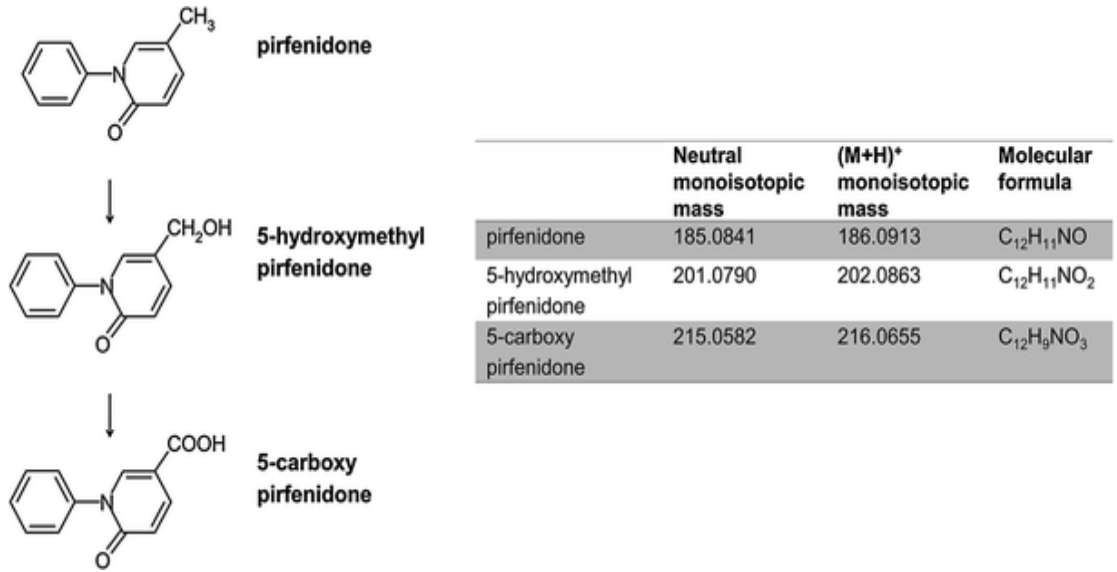
- vajinal greft büyütme üretroplastisi
- vajinal flep büyütme üretroplastisi
- labial/vestibüler greft büyütme üretroplastisi
- labial/vestibüler flep üretroplastisi
- bukkal ve lingual mukozal greft büyütme üretroplastisi
- Anastomotik üretroplastisi

Kadınlarda tekrarlayan üretra darlığı, aralıklı kendi kendine üretral dilatasyon yapamayan veya kesin tedavi isteyen kadınlara üretroplastisi yapılması planlanmalıdır. Üretroplastisi tekniği cerrahın deneyimine, greft/flep materyalinin bulunabilirliğine ve kalitesine ve ventral ve dorsal üretranın kalitesine göre belirlenmelidir.

## 2.4. PİR FENİDON (PFD)

### 2.4.1 PFD'nin Farmakolojisi

Pirfenidon, 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridon ağızdan uygulanan, sentetik küçük moleküllü bir türevidir. İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır (78). Antifibrotik, antiinflamatuvar ve antioksidatif etkileri vardır (79). Oral uygulamadan sonra, pirfenidon plazmadan hızla elimine edilir (80). Pirfenidon hızla 5-hidroksipirfenidon ile 5-karboksipirfenidona metabolize edilir ve idrar ile atılır (Şekil 15) (81).

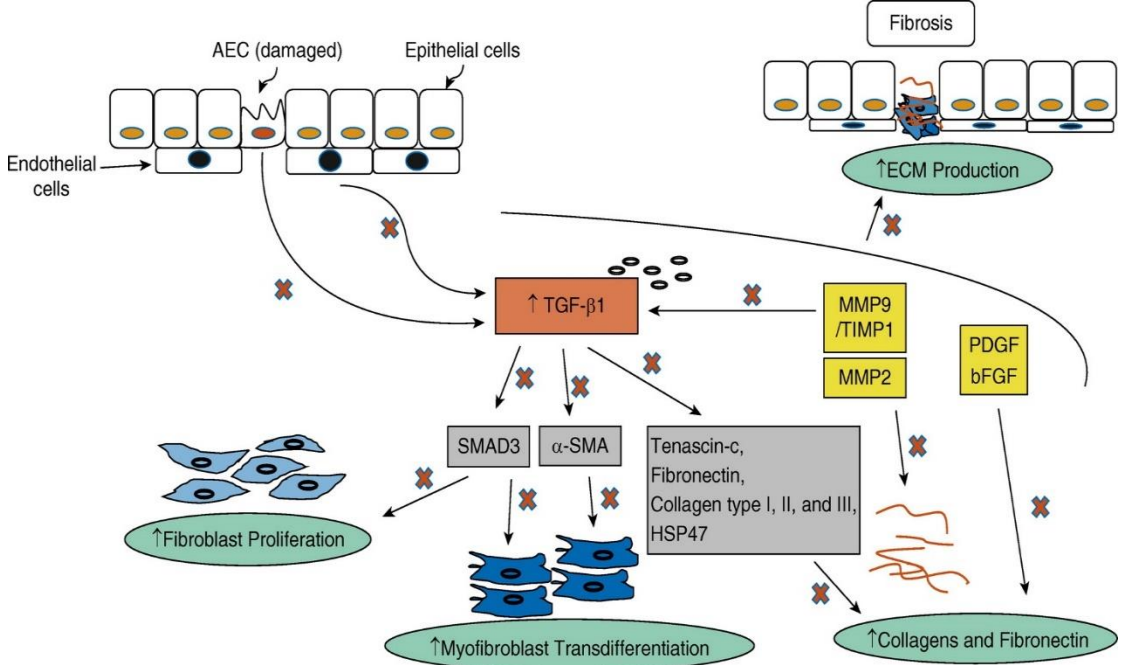


Şekil 15. Pirfenidon metabolitleri

Pirfenidon asıl olarak sitokrom P450 yolağı ile metabolize edilir. Hafif ve orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü birikim yapabilir (82). Fibrotik hastalıkların tedavisinde pirfenidon ve bunun metabolitlerinin her dokudaki konsantrasyonları önemlidir. Her ne kadar pirfenidonun toplam konsantrasyonu her dokuda ve plazmada farklı olsa da, ilaç konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan aynıdır. Yani pirfenidon her dokudaki fibrozis için eşit etkinlik gösterir (83).

## 2.4.2 PFD'nin Eylemlerinin Moleküler Mekanizmaları

### 2.4.2.1 PFD'nin Antifibrotik Etkileri



**Şekil 16.** Pirfenidon (PFD) profibrotik yolları zayıflar. Çevresel veya diğer faktörlerden dolayı alveoler epitel hücreleri (AEH) hasarı, AEH'lerin ve diğer hücrelerin (endotel hücreleri gibi) TGF- $\beta$  (dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ ) üretimini artırmasına neden olur. Dört temel süreç (yeşil dairelerle gösterilir) etkinleştirilir: fibroblastların çoğalması, fibroblastların miyofibroblastlara transdiferansiyasyonu, kollajen sentezi ve fibronektin üretimi ve aşırı hücre dışı matris (ECM) üretimi. PFD'nin hedefleri arasında TGF- $\beta$ 'nin kendisi ve TGF- $\beta$ 'nin indüklediği aşağı akış araçları ve SMAD3 gibi ürünler;  $\alpha$ -SMA; tenascin-c; fibronektin; kolajen tip I, II ve III; ve kolajene özgü şaperon HSP47 (ısı şoku proteini 47) (gri kutular). PFD ayrıca PDGF (trombosit türevli büyüme faktörü) ve bFGF (temel fibroblast büyüme faktörü) gibi ek büyüme faktörlerini (sarı kutular) düzenleyerek kollajen üretimini modüle eder. PFD ayrıca MMP-9 (matris metaloproteinaz 9), TIMP1 (metalloproteinaz 1 doku inhibitörü) ve MMP-2'nin (sarı kutular) ekspresyonunu doğrudan veya TGF- $\beta$  ve aşağı akış araçlarının sentezini azaltarak inhibe eder. PFD ayrıca MMP'ler tarafından TGF- $\beta$  aktivasyonunu da azaltabilir. Kırmızı renk- PFD tarafından inhibe edilen anahtar yolları belirtir. SMA = düz kas aktin.

#### 2.4.2.1.1 PFD ve TGF- $\beta$ 1

TGF- $\beta$ 1 (dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 1), fibrozisin patogeneğinde merkezi bir role sahiptir. PFD, TGF- $\beta$ 1 üzerinde çeşitli şekillerde etki gösterebilir:

PFD, TGF- $\beta$ 1 protein üretimini ve mRNA ekspresyonunu azaltarak TGF- $\beta$ 1'i ve aşağı akış yollarını etkiler (82). Aynı zamanda TGF- $\beta$  aracılı fibroblast proliferasyonunu ve fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasını, TGF  $\beta$ 1/SMAD3 kaynaklı sinyallemeği zayıflatarak baskılar. PFD, TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunu ve SMAD3'ün fosforilasyonunu azaltarak fibrozisi önler (84).

Önceki çalışmalar, tenascin-c, fibronektin ve kollajen tip I, II ve III gibi TGF- $\beta$ 1'in indüklediği araçların, fibrotik süreçte yer alan ana ECM proteinleri olduğunu doğrulamıştır (85). Bu araçların gen ve protein ekspresyonu, TGF- $\beta$ 1 (86) ile uyarılma üzerine İPF'li hastaların akciğer fibroblastlarında ve artırılmış TGF- $\beta$ 1 ekspresyonuyla bleomisin ile tedavi edilen sıçanlarda PFD tarafından inhibe edilir (86). PFD, fibroblasttan miyofibroblasta geçiş için önemli bir faktör olan  $\alpha$ -SMA'nın TGF- $\beta$ 1 kaynaklı ekspresyonunu azaltır (87). TGF- $\beta$ 1 'in, fibrotik süreçler sırasında prokolajenin işlenmesi, birleştirilmesi ve salgılanmasında rol oynayan, kollajene özgü bir şaperon olan HSP47'nin (ısı şoku proteini 47) mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (88). PFD'nin HSP47 aracılı protein ve gen ekspresyonu üzerinde benzer bir inhibitör etkisi gösterilmiştir; TGF- $\beta$ 1 stimülasyonundan sonra A549 alveoler epitelyal tip II hücrelerinde kollajen sentezinin azalmasıyla sonuçlandı (89). Ek olarak epitel hücreleri, sıçan alveoler epitel hücrelerinde ve A549 hücre kültürlerinde (90) TGF- $\beta$ 1 tarafından indüklenen, akciğer fibrozu sırasında miyofibroblast üretiminin önemli bir mekanizması olan epitelyal-mezenkimal geçişe (EMG) maruz kalabilir. PFD, A549 hücrelerinde (89) EMG'deki ana aracı protein olan TGF- $\beta$ 'nin neden olduğu E-kadherin kaybına ve sıçan silikoz modelinde (91) PF'ye karşı çıkabilir, bu da PFD'nin EMG'yi de inhibe ettiğini gösterir.

Birlikte ele alındığında bu veriler, PFD'nin TGF- $\beta$ 1'in yanı sıra bir dizi aşağı akışlı TGF- $\beta$ 1 ile ilişkili sinyalleşme mekanizmalarını da aşağı regüle ettiğini gösterir. Bu eylemlerin fibrozun yanı sıra diğer TGF- $\beta$ 1 ile ilişkili inflamatuvar ve immün yollar üzerinde potansiyel bir etkisi vardır.

#### ***2.4.2.1.2. PFD ve diğer fibrojenik araçlar***

PFD, PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) ve bFGF (temel fibroblast büyüme faktörü) gibi ek büyüme faktörlerini düzenler. PDGF, deneysel fibroz modellerinde yukarı doğru düzenlenen bir fibroblast mitojendir (92). PFD, akciğer fibrozunun bleomisin hamster modelinde ve sıçan bleomisin kaynaklı IPF modelinde akciğer makrofajları tarafından hem PDGF-A hem de -B izoformlarının sentezini inhibe etti. Ek olarak bFGF, fibroblastların ve miyofibroblastların bir mitojenidir ve PFD'nin, bleomisin kaynaklı klinik öncesi IPF modellerinde bFGF ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (92). Bugüne kadar PFD'nin PDGF ve bFGF kaynaklı

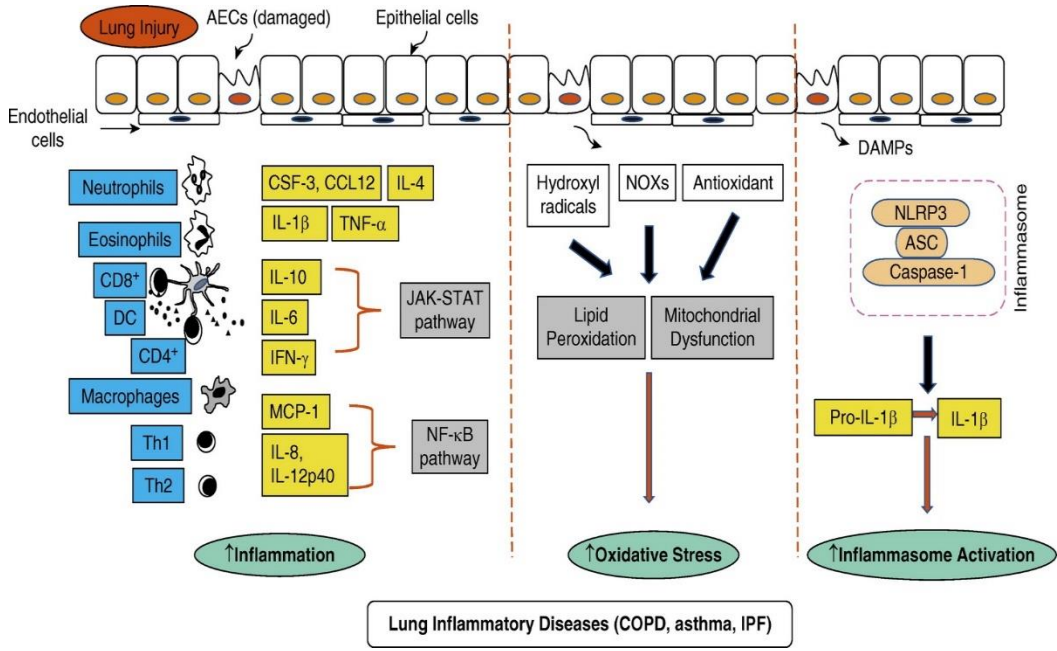
akciğer fibrozu üzerindeki kesin etkileri anlaşılamamıştır ancak PFD'nin, PDGF reseptör aktivasyonunu düzenleyerek veya kollajen tip I birikimini ve a(I) prokollajen ekspresyonunu modüle ederek (93) miyofibroblast farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.

MMP'ler (matris metaloproteinazlar), fibrojenik büyüme faktörlerinin ve ECM proteinlerinin bozulmasını düzenleyen önemli bir proteaz grubudur (94). Fibrozis gelişimi, MMP'ler ile TIMP (metaloproteinazların doku inhibitörü) arasındaki dengesizlik ile ilişkilidir ve bu da ECM'nin aşırı bileşenlerinin üretilmesine yol açar (94). Azalan MMP9/TIMP1 oranları, bleomisin ile tedavi edilen farelerin akciğerlerindeki kollajen birikimindeki değişikliklerle ilişkilidir (95). LPS'ye kronik maruz kalmanın neden olduğu PF'nin bir fare modelinde kollajen birikimi, BAL sıvısındaki MMP2 ve MMP9 aktivitelerindeki artışlarla ilişkilendirildi (96). PFD ile ön tedavi bu modelde MMP9 sekresyonunu ve fibrozisi azaltmıştır(97). Benzer şekilde PFD, akciğer fibrozunun bleomisin ve parakuat modellerinde TIMP1 ve MMP2 ekspresyonunu inhibe ederek terapötik etkinlik göstermiştir (98). Son olarak çalışmalar, MMP9 ve MMP2'nin, Smad3 geninin aktivasyonu ve fibronektin üretimi dahil olmak üzere çeşitli TGF- $\beta$ 1 kaynaklı yanıtları etkilemenin yanı sıra TGF- $\beta$ 1 aktivasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (99). Bu düşünceleri destekleyecek şekilde, PFD'nin, IPF'de ve ayrıca kalp ve böbrek fibrozis modellerinde TGF- $\beta$ 1'in sentezini ve salgılanmasını azaltırken MMP2 ve MMP9 ekspresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir (98).

#### ***2.4.2.1.3 PFD'nin Antiinflamatuvar Etkileri***

Enflamatuvar yanıtlar, enfeksiyonlara, toksinlere, alerjenlere ve kirleticilere karşı tamamlayıcı konak reaksiyonlarıdır. Bu süreç koruyucudur ve aynı zamanda iyileşme sürecinin başlatılmasında da anahtar rol oynar. Yaygın olarak takdir edilmese de, PFD'nin inflamatuvar yolları aşağı doğru düzenlediği gösterilmiştir ve bileşiğin, steroid olmayan bir antiinflamatuvar ajan olarak önemli bir potansiyeli olabilir. PFD'nin inflamatuvar hücreler üzerindeki etkisi. (şekil 17)





**Şekil 17.** PFD'nin antiinflatuar aktivitelere. Hava yolu Alveol Epitel Hücreleri(AEH)'leri, çevresel veya diğer faktörlerin neden olduğu yaralanma sonrasında inflammatuar yanıtlar üretir. PFD geniş antiinflatuar aktivitelere sahiptir ve dendritik hücreler (DC'ler), CD4 + ve CD8 + T hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller (mavi kutular) gibi inflammatuar hücrelerin aktivitelelerini modüle ederek zararlı inflammatuar yanıtları azaltabilir. Ayrıca doğrudan (sarı kutular) veya aşağı yöndeki sinyal yollarını (gri kutular) bozarak hücreler tarafından salgılanan sitokinlerin aktivitelelerine de karşı çıkabilir. Benzersiz bir şekilde, PFD oksidatif stres yollarını (beyaz kutular) ve inflammatuar aktivasyonu (sarı kutular) azaltabilir. ASC = bir kaspaz alım alanı içeren apoptozla ilişkili benek benzeri protein; KOAH = kronik obstrüktif akciğer hastalığı; DAMP'ler = tehlikeyle ilişkili moleküler modeller; IPF = idiyopatik pulmoner fibrozis; JAK-STAT = Janus kinaz/sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri; MCP-1 = monosit kemo-çekici protein 1; NOX = NADPH oksidaz; Th1 = T yardımcı hücre tipi 1; Th2 = T yardımcı hücre tipi 2.

- **Dendritik hücreler (DC'ler);** hem lenfoid hem de lenfoid olmayan dokularda bulunur ve Toll benzeri reseptörler ve Nod benzeri reseptörler (NLR'ler) dahil olmak üzere çeşitli PRR'leri (örüntü tanıma reseptörleri) eksprese eder (100). Aktivasyon üzerine DC'ler, inflammatuar yanıtlara aracılık eden ve saf CD41 ve CD81 T hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran sitokinler üretir (100). PFD'nin bağışıklık modüle edici aktiviteleleri, saf CD81 T hücresi aktivasyonunu kontrol eden CD1031 hücrelelerini azaltarak DC aktivasyonu üzerinde baskılayıcı etkiler gösterir (25). Ek olarak PFD, koloni uyarıcı faktör 3, IL-10, MCP-1 (monosit kemoattraktan protein 1), CCL12, TNF reseptör I ve TNF-a dahil olmak üzere DC'ler tarafından üretilen bir dizi proinflammatuar sitokinin ekspresyonunu azaltabilir. Ayrıca, LPS ve allojenik uyarım içeren in vitro DC kültürleri, PFD'nin DC'lerin T hücresi aktivasyonunu uyarma kapasitesini bozduğunu göstermiştir (101).

- **Makrofajlar;** Makrofajlar patojenleri fagosite eder ve aynı zamanda bağışıklık tepkilerini çoğaltan veya baskılayan sitokinler, kemokinler ve diğer inflamatuvar araçların da önemli bir kaynağıdır (102). Aktive edilmiş makrofajlar, bağışıklık tepkilerini başlatan ve doku onarımını destekleyen bir dizi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin üretir (103). Bu bağlamda PFD, IL-1, TNF-a, TGF-β1, PDGF, HSP47 ve MCP-1 gibi makrofajların yönlendirdiği sitokinleri baskılayarak PF'yi zayıflatır. Benzer şekilde PFD'nin, in vitro uyarılan sıçan alveolar makrofajlarında IL-4/IL-13 tarafından uyarılan TGF-β1 üretimini önemli ölçüde körelttiği gösterilmiştir (104).
- **Nötrofillerin ve ürünlerinin;** KOAH, astım ve kistik fibroz gibi kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında hastalığın başlatılmasında ve ilerlemesinde oldukça aktif olduğu düşünülmektedir (105). Her ne kadar antiinflamatuvar ilaçlar (kortikosteroidler gibi) ve biyolojik ilaçlar (infiximab gibi) TNF inhibitörleri ve tocilizumab gibi (IL-6 reseptör-a inhibitörleri) spesifik olarak nötrofil fonksiyonunu hedeflemese de, bu bileşiklerin birçoğu etki gösterebilir. Nötrofiller üzerinde inhibitör etkiler. Bugüne kadar nötrofil sayısını veya fonksiyonunu etkileyen hiçbir farmakolojik ajan akciğer hastalıklarında klinik kullanımda değildir ve PFD'nin bu bağlamda potansiyeli olabilir. PFD, bleomisin kaynaklı akciğer fibrozlu fare modelinde 3 haftalık tedaviden sonra nötrofil sayısını inhibe etti (106). Benzer şekilde, PFD tedavisi, bleomisin kaynaklı akciğer iltihabı hamster modelinde (107) ve LPS kaynaklı akciğer iltihabının alerjik olmayan sıçan modelinde (108) nötrofilleri baskıladı. Beklenmedik bir şekilde, PFD, akut yaralanma ve fibrozis içeren bir hamster modelinde nötrofil akışını baskılamada başarısız oldu (109), bu da PFD'nin etkinliğinin, kullanılan belirli doku mikro ortamına ve deneysel hastalık modellerine bağlı olabileceğini göstermektedir.
- **İki ana alt gruba (CD41 ve CD81) sahip T lenfositleri;** hücre aracılı bağışıklık sağlar. CD41 T hücreleri hücresel bağışıklığı yönlendirirken, CD81 T hücreleri esas olarak sitotoksik veya düzenleyicidir. CD41 T hücreleri ayrıca farklı sitokin profillerine sahip olan Th1 (T yardımcı hücre tipi 1) ve Th2 hücrelerine bölünür. İmmünolojik stabilite için Th1 ve Th2 arasında hassas bir denge gereklidir ve

astım, KOAH ve kronik bronşit dahil olmak üzere çeşitli kronik inflamatuvar durumlarda düzensiz bir yanıtın sorumlu olduğu gösterilmiştir (110). PFD, hem CD41 hem de CD81 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve Th1 hücrelerine (IFN-g, IL-1b ve TNF-a) ve Th2 hücrelerine (IL-4) bağlı temel proinflamatuvar sitokinleri baskılar (11). Ancak PFD, T hücresi reseptör aktivasyonuna yanıt olarak in vivo ve in vitro T düzenleyici hücreleri etkilemez (11). PFD, CD41 hücrelerini in vitro ve in vivo olarak inhibe etti ve ovalbumin ile kronik alerjen mücadelesi modelinde BAL'daki Th2 sitokinlerini önemli ölçüde azalttı (111). Bleomisin kaynaklı akciğer fibrozunun fare modelinde PFD, IFN-g'deki azalmaları önledi ve potansiyel olarak Th1/Th2 dengesini yeniden sağladı (92).

- **Eozinofiller;** parazit enfeksiyonları ve astım gibi alerjik hastalıklarla ilişkilidir ve sıklıkla kronik doku inflamasyonunda lokalizedir. Hücreler potansiyel olarak sitotoksiktir ve zarar veren medyatörleri salma yeteneğine sahiptir. PFD'nin, alerjik hava yolu inflamasyonunda eozinofil birikimini önlediği ve farelerde kronik alerjen tehdidi sonrasında hava yolu aşırı duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (112). Farelerin ve kobayların antijenle indüklenen alerjik modellerinde (108) ve akut akciğer hasarı ve fibrozun hamster modelinde (109) benzer etkiler kaydedilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde PFD uygulamasının akciğer eozinofil sayısında artışa neden olabileceği rapor edilmiştir (113). Bu, bir çalışmada akciğer fibrozu için tedavi edilen hastalarda gözlenen eozinofilik plöreziye katkıda bulunmuş olabilir (114). Bu çalışmada PFD'nin kesilmesi eozinofiliyi tersine çevirdi ancak hastaların aldığı diğer tedavilerin bir rol oynayıp oynamadığı açık değil.

Özetle, PFD'nin proinflamatuvar araçların yanı sıra inflamatuvar hücre sayılarını da modüle ettiğine dair önemli klinik öncesi kanıtlar vardır. Şimdilik bunun doğrudan bir etki mi olduğu yoksa PFD'nin sitokinleri ve diğer araçları modüle ederek esas olarak inflamatuvar hücreler üzerinde mi etki ettiği açık değildir.

#### ***2.4.2.1.4. PFD'nin sitokinler üzerindeki etkisi***

PFD'nin inflamatuvar araçların düzenlenmesine ilişkin eylemleriyle ilgili bazı önemli sorular cevapsız kalmıştır. Bununla birlikte, PFD'nin TNF-a, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 ve IFN-y (bunların hepsi inflamatuvar hücre aktivitesini düzenleyebilen

anahtar sitokinlerdir) üretimini ve yapışma moleküllerini ve matris yeniden modelleme faktörlerinin ifadesini etkileyebileceğine dair kanıtlar vardır. PFD'nin sitokin ekspresyonunu çeşitli şekillerde modüle ettiği rapor edilmiştir:

- PFD'nin, fibroz modellerinde (98) ve Lipopolisakkarit (LPS) ile stimülasyondan sonra (115) biyoaktif ve hücreyle ilişkili TNF-a düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. PFD, TGF- $\beta$ 1 ve TNF-a'yı baskılayarak hücreler arası adezyon molekülü-1'i aşağı doğru düzenleyebilir, bu da lenfositler ve fibroblastlar arasında hücre-hücre etkileşimine neden olur ve böylece diğer dokulardaki aktivasyonu önler (116). PFD'nin, matris yeniden modellemesinde TNF-a aktivitesini baskılama yeteneği de rapor edilmiştir (98).
- Fibroz, akut akciğer hasarı ve alerjik hastalık modelleri çalışmalarında PFD'nin IL-6, IL-10 ve IFN-g düzeylerini azalttığı bulunmuştur (117). Bu sitokinler, akciğer homeostazisini koruyan hücresel mekanizmaları düzenlemek için JAK-STAT (Janus kinaz/sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri) yollarını kullanır (118). IPF ile koşullandırılmış matris üzerinde kültürlenmiş normal fibroblastlar, artan fosfo-STAT3 seviyelerine ve  $\alpha$ -SMA gibi fibrotik araçlara sahiptir. Fosfo-STAT3'ün doğrudan PFD tarafından inhibe edilmediği açık olmasa da, PFD'nin IPF ile koşullandırılmış, matriks kaynaklı fibroblast fenotip değişikliklerini önlediği gösterilmiştir (119). IPF fibroblastlarının PFD ile tedavisi, çeşitli ECM ile ilişkili genlerin ekspresyonunu ve fosforile edilmiş STAT3'ün protein seviyelerini azalttı (120). Son olarak, bir insan makrofaj hücre dizisi (U937 hücreleri) PFD ile tedavi edildiğinde STAT6, JAK1, JAK3 ve tirozin kinaz 2'nin (JAK-STAT yolundaki proteinler) aktivitelerindeki azalmalar gözlemlendi (121). Açıkçası, PFD'nin JAK-STAT sinyalini engelleme potansiyeli vardır, ancak PFD'nin öncelikle bu yolu başlatmak için önemli olan sitokinleri baskılayıp baskılamadığı açıklığa kavuşturulmamıştır.
- PFD, akciğerdeki IL-8, MCP-1 ve IL-12p40 sitokinlerini inhibe eder (122). Bu araçlar NF-kB sinyal yollarını aktive eder ve sınırlı çalışmalar, IKKb, I $\kappa$ Ba ve NF-kB'nin (bleomisin sıçan fibrozis modelinde yukarı regüle edilen proteinler) fosforilasyonunun PFD tarafından aşağı regüle edilebileceğini göstermiştir (123). Benzer şekilde, PFD'nin sıçan iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde NF-kB yollarını baskıladığı gösterilmiştir (124).

Özet olarak, inflamatuvar sitokin üretiminin yanı sıra aşağı yönlü yolların inhibisyonunun, PFD tedavisinden sonra gözlemlenen klinik faydanın temel yönlerini açıklaması muhtemeldir.

#### ***2.4.2.1.5 PFD'nin inflamatuvarlar üzerindeki etkisi.***

Akciğer mukozasındaki doğal immün yanıtlar, hem epitelyal hem de immün hücrelerde geniş çapta eksprese edilen bir dizi PRR'nin sıkı bir şekilde koordine edilmiş aktivasyonuna bağlıdır. Bu PRR'ler, DAMP'ler (tehlikeyle ilişkili moleküler modeller) gibi çeşitli ligandların tanınmasından sonra toplu olarak inflamatuvar yanıtları tetikler. PRR ailelerinin üyeleri, kaspaz-1'in aktivasyonunu kolaylaştırmak için anahtar adaptör proteini ASC'nin (bir kaspaz alım alanı içeren apoptozla ilişkili benek benzeri protein [CARD]) toplanmasına ve oligomerizasyonuna yol açan farklı inflamatuvarların çekirdeğini oluşturur. Bu da pro-IL-1b veya pro-IL-18 proteinlerinin salgılanan biyoaktif sitokinlere olgunlaşmasını katalize eder (111).

Enflamasyonlar, enflamasyonu çözen ve doku homeostazisini koruyan akut doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini yönlendirir ve son yıllarda, klinik çalışmalardan ve fare hastalığı modellerinden elde edilen çok sayıda veri, aşırı enflamasyon aktivasyonunun, KOAH, IPF, kistik fibrozis ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere çeşitli kronik otoimmün ve inflamatuvar hastalıkları desteklediğini göstermiştir (125). Ortaya çıkan veriler, PFD'nin IL-1b (122) gibi inflamatuvar sinyal bileşenlerini ve reaktif oksijen türleri (ROS) dahil DAMP'leri baskıladığını göstermektedir (126). Son çalışmalar ayrıca PFD'nin insan bronş epitel hücre hattında silika kaynaklı NLRP3 inflamatuvar aktivasyonunu (127) ve LPS kaynaklı akut akciğer inflamasyonunda NLRP3, ASC, bölünmüş kaspaz-1 ve olgun IL-1b'nin protein ekspresyonunu inhibe ettiğini (128) gösterdi. İkinci çalışma ayrıca PFD'nin, NLRP3 inflamatuvar aktivasyonunu bloke ederek LPS kaynaklı akut akciğer hasarını ve fibrozisi iyileştirdiğini doğruladı (128).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar sınırlı olmasına rağmen, PFD'nin inflamatuvar yollarını hedefleyebileceğine dair son kanıtlar, bu bileşikle tedavinin potansiyel kapsamını genişletmekte ve PFD'nin, antifibrotik ve antiinflamatuvar terapötik bir ajan olarak önemli bir potansiyele sahip olabileceği kavramını desteklemektedir.

#### **2.4.2.1.6 PFD'nin antioksidan etkileri**

Fizyolojik düzeyde, solunum hücreleri, oksidatif stresi önlemek için NADPH oksidaz (NOX) gibi sitoplazmik ROS üreten enzimler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenen bir süreç olan hücrel metabolizmanın yan ürünleri olarak ROR (Reaktif oksijen radikalleri) üretir (129). ARDS, KOAH, IPF ve astım gibi akciğer hastalıkları, redoks durumunun değişmesiyle (süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] gibi serbest radikallerin ve peroksitlerin üretimi) kanıtlandığı gibi oksidatif stres ile ilişkilidir (130). Bu, proteinlerde veya DNA'da geri dönüşü olmayan oksidatif değişikliklere (lipit peroksidasyonu), mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve NOX enzimleri ile antioksidan enzim sistemlerinin aktivitesinde artışa neden olur (130). Antioksidan tedavileri kullanan mevcut terapötik stratejiler nispeten etkisiz olmuştur (131) ve bu patolojiye yönelik alternatif tedavilere ihtiyaç vardır. Yine PFD'nin potansiyeli vardır çünkü aşağıda ayrıntılı olarak açıklandığı gibi hayvan modellerinde ve in vitro sistemlerde redoks bazlı mekanizmaları inhibe ettiği gösterilmiştir.

PFD redoks reaksiyonlarını doğrudan inhibe eder. Ajanın, farelerde bleomisin ile indüklenen PF'de (132), potansiyel olarak NOX izoformları Nox4 ve Nox1'in inhibisyonu yoluyla, toksik hidroksil radikalleri tarafından indüklenen oksidatif stresi baskıladığı ancak süperoksit radikallerini baskılamadığı gösterilmiştir. PFD ayrıca iNos, Nox1, Nox4 ve antioksidan Gpx1 gibi ROS enzimatik sistemine ait genleri önemli ölçüde bastırırken (133), paraquat kaynaklı akciğer hasarı ve fibrozu olan bir fare modelinde lipid peroksidasyonunu azaltır ve antioksidan enzimleri (örneğin süperoksit dismutaz ve katalaz) yeniler (126). Benzer şekilde hamster fibrozis modellerinde yapılan çalışmalar, PFD'nin oksidatif stres araçlarını baskılayarak bleomisin kaynaklı akciğer fibrozisini iyileştirdiğini göstermiştir (134). Toplu olarak, bu klinik öncesi çalışmalar, ROS oluşumundaki ve oksidatif stresteki azalmaların, PFD'nin antifibrotik etkilerinin aracılık ettiği ek mekanizmalar olabileceğini göstermektedir. Ancak, İPF'ye ilişkin klinik çalışmalarda plazma PFD konsantrasyonlarının 8 mg/L olması dikkat çekicidir; bu düzey, hidroksil temizleme etkisinin etkili olmayabileceği bir düzeydir (135).

Son olarak, ARDS'nin deneysel modellerinde oksijen radikallerindeki azalmanın aracılık ettiği PFD'nin koruyucu etkisi gösterilmiştir (127). PFD'ye yanıt

olarak makrofajlarda Streptococcus pneumoniae enfeksiyonu sırasında H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin azalması sonucu Sod1 mRNA ekspresyonu azaldı. PFD tedavisi, muhtemelen glutatyon peroksidaz gibi mitokondriyal peroksidaz enzimlerini detoksifiye ederek mitokondriyal solunumu daha da iyileştirdi ve böylece normal mitokondriyal fonksiyonu koruma kapasitesini ortaya çıkardı (136).

### **2.4.3. Pirfenidon'un Preklinik Çalışmalarda Kullanımı**

İdiopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılması ve buna etki etme mekanizmaları ile ilgili olarak yapılan preklinik çalışmalar dışında pirfenidon, başka preklinik çalışmalarda da hayvanlar ve çeşitli spesimenler üzerinde farklı patolojik durumlara etkisi açısından incelenmiş.

#### **2.4.3.1 Kardiak fibrozis modellerinde etkiler**

Wang ve diğerleri, pirfenidonu, transvers aort daralması (TAD) ile indüklenen hipertansif sol ventriküler yeniden yapılanmanın bir fare modelinde araştırdı (137). Pirfenidonun miyokardiyal inflamasyonu baskılayarak miyokard fibrozisini zayıflattığını gösterdiler.

Yamazaki ve ark. kardiyak hipertrofik bir fare modeli üzerinde çalışmış ve erken pirfenidon uygulamasının LV(Sol ventrikül) hipertrofisini azalttığını ve anjiyotensin II infüzyonunun neden olduğu perivasküler ve interstisyel doku fibrozisini inhibe ettiğini bulmuştur (138).

#### **2.4.3.2. Böbrek Fibrozu Modellerinde Etkiler**

Park ve arkadaşları, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) modelinde pirfenidonun sklerozu azaltmak ve 3 aylık uygulamadan sonra GFR'yi korumak için benzer yararlı etkisini tanımladılar (139).

Pirfenidonun fibrotik böbrek hastalığındaki güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış idiyopatik ve postaadaptif FSGS'li yetişkin hastalarda pirfenidonun GFR düşüşünü yavaşlatıp yavaşlatamayacağını değerlendiren çalışma (140).

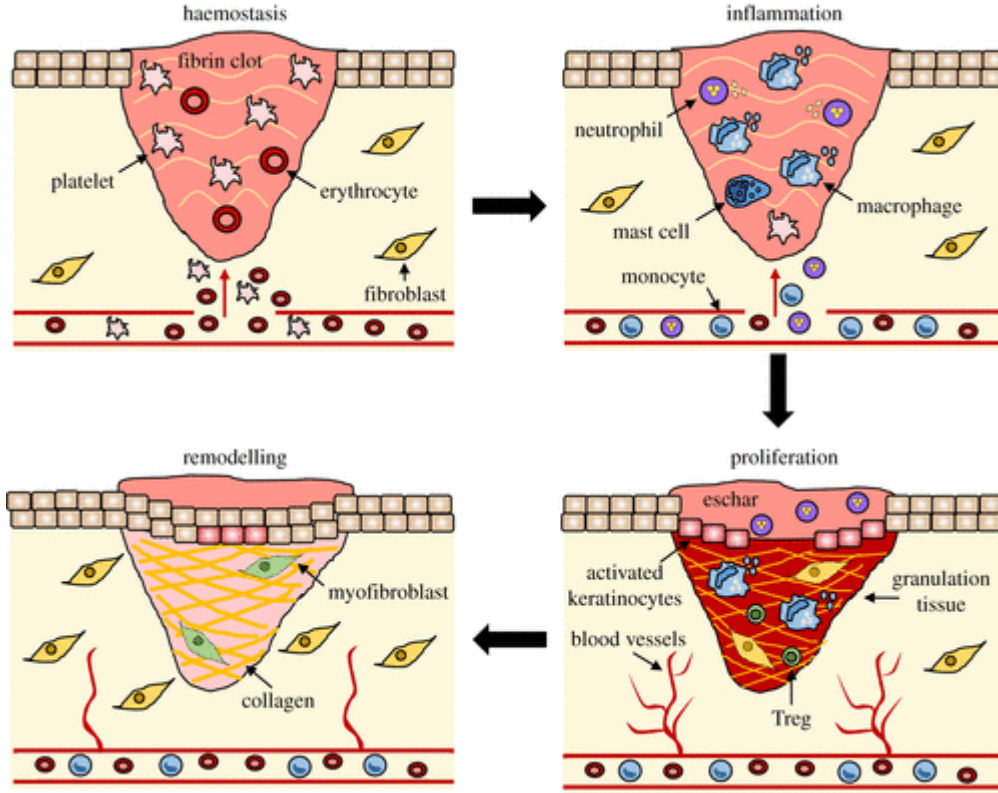
### **2.4.3.3. Hepatik Fibroz Modellerinde Etkiler**

Farelerde pirfenidon, alkolsüz steatohepatit modellerinde karaciğer anti-fibrotik aktivitesi açısından değerlendirildi. Bu çalışmalarda 250-300 mg/kg'lık pirfenidon dozları kullanılmış ve karaciğer fibrozisinin şiddetinde yaklaşık %50 azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, karaciğer fibrozuna ilişkin histolojik kanıtlar, sitokin düzeyleri ve serum enzimleri, tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında ılımlı bir iyileşme gösterdi.

## **2.5 YARA İYİLEŞME MEKANİZMALARI**

Yara iyileşmesi, hasarlı dokuyu verimli bir şekilde onarmak için sıkı bir şekilde koordine edilmesi gereken sayısız hücresel olay tarafından desteklenen karmaşık, dinamik bir süreçtir. İnsan vücudunda normal bir biyolojik süreç olan yara iyileşmesi, kesin olarak programlanmış dört aşamadan oluşur: hemostaz, iltihaplanma, çoğalma ve yeniden şekillenme. Bir yaranın başarılı bir şekilde iyileşmesi için dört aşamanın tamamının uygun sırayla, belirli bir zamanda meydana gelmeli ve belirli bir süre boyunca, optimal yoğunlukta devam etmelidir. Pek çok faktör bu sürecin bir veya daha fazla aşamasına müdahale ederek yaranın uygunsuz veya bozulmuş iyileşmesine neden olabilir.





**Şekil 18.** Yara onarımının aşamaları ve bunların ana hücresel bileşenleri. Yara onarımı, trombosit tıkaçının kan kaybını önlediği ve bir ön fibrin matrisinin oluştuğu hemostazla başlar. Enflamasyon daha sonra döküntüleri ortadan kaldırmak ve enfeksiyonu önlemek için ortaya çıkar ve mast hücrelerinden histamin salınımıyla desteklenen nötrofil akışıyla başlar. Monositler daha sonra gelir ve kalan hücre kalıntılarını ve nötrofilleri temizlemek için doku makrofajlarına farklılaşır. Proliferatif faz sırasında, keratinositler yara boşluğunu kapatmak için göç eder, kan damarları anjiyogenez yoluyla yeniden şekillenir ve fibroblastlar başlangıçtaki fibrin pıhtısının yerini granülasyon dokusuyla değiştirir. Makrofajlar ve düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) de iyileşmenin bu aşaması için hayati öneme sahiptir. Son olarak, biriken matris fibroblastlar tarafından yeniden şekillendirilir, kan damarları geriler ve miyofibroblastlar genel yara kasılmasına neden olur.

### 2.5.1 Hemostaz

Yaralanmanın hemen ardından, hasarlı kan damarları hızla kasılır ve damar hasarından kaynaklanan kanamayı önleyen bir kan pıhtısı oluşur (141). Hemostaz ve pıhtılaşmaya temel katkı sağlayan trombositler, vasküler subendotelial matriksle karşılaştıklarında aktive olur. Trombosit reseptörleri (örneğin glikoprotein VI), hücre dışı matriks (ECM) proteinleri (örneğin fibronektin, kollajen ve von Willebrand faktörü) ile etkileşime girerek kan damarı duvarına yapışmayı artırır. Trombin daha sonra trombosit aktivasyonunu tetikleyerek konformasyonel bir değişikliğe neden olur ve pıhtılaşmayı güçlendiren biyoaktif moleküller içeren alfa ve yoğun granüllerin salınmasını sağlar (142). Fibrin, fibronektin, vitronektin ve trombospondin'den oluşan çözünmeyen bir pıhtı (eskar) oluşur (143), öncelikle yarayı tıkamaya ve kanamayı

önlemeye yarar. Eskar ayrıca bakteriyel istilaya karşı koruma, gelen bağışıklık hücreleri için bir iskele sağlama ve erken onarımda yara hücrelerinin davranışına rehberlik edecek sitokin ve büyüme faktörlerini içeren bir rezervuar barındırma dahil olmak üzere bir dizi ikincil işlevi de yerine getirir (144).

Trombositler, ya eskardaki bağışıklık hücrelerini doğrudan yakalayarak ya da degranülasyon üzerine kemokin çekicilerinden oluşan bir sekretom salgılayarak, bağışıklık hücrelerinin yaralanma bölgesine toplanmasında çok önemlidir (142). Aslında trombosit sekretomu aynı zamanda fibroblastlar ve keratinositler dahil olmak üzere yerleşik cilt hücrelerini uyaran büyüme faktörlerini de içerir (145). Erken onarım sırasında en çok bulunan hücre tipi olan trombositler, bakteriyel enfeksiyonun erken inhibisyonunda aktif rol oynar. Antimikrobiyal peptitlerin (146) üretimini düzenleyen bir dizi ücretli benzeri reseptörü (TLR) (147) eksprese ederler . Yeterli pıhtı oluştuğunda pıhtılaşma süreci durdurularak aşırı tromboz önlenir. Burada trombosit agregasyonu prostasilin tarafından inhibe edilir, trombin antitrombin III tarafından inhibe edilir ve pıhtılaşma faktörleri V ve VII aktive protein C tarafından parçalanır (148). Aynı zamanda, yaralanan damar duvarı, salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörüne (PDGF) yanıt olarak çoğalan düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından onarılır (149). Olgun endotel hücreleri sınırlı proliferatif kapasite gösterdiğinden endotel progenitörleri de bu sürece yardımcı olmak için görevlendirilir (150).

### **2.5.2 Enflamasyon**

Enflamasyon, fibrin pıhtı oluşumundan sorumlu bileşikleri sentezleyen, lokal hemostazı yeniden sağlayan ve kan hücrelerinin göçü için geçici bir hücre dışı matris görevi gören trombositlerin aktivasyonu ile başlar (151). Eş zamanlı olarak trombositler ve yaralı hücreler, sitokinleri ve IL-1 $\beta$  (interlökin-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  (tümör nekroz faktörü- $\alpha$ ), FGF (fibroblast büyüme faktörü) ve PDGF (trombosit türevli büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerini serbest bırakır ve lökositleri bölgeye çeker (152). Başlangıçta nötrofiller yaralı bölgeye göç ederek nekrotik dokunun debridmanını ve patojenik antijenlerin fagositozunu başlatır. Ayrıca nötrofiller, diğer inflamatuvar hücreleri yaralı bölgeye çeken IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 (interlökin-6) ve IL-8 (interlökin-8) gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar (Tablo 2) (153). Nötrofiller ayrıca fibroblastların, keratinositlerin ve endotel hücrelerinin lokal proliferasyonunu aktive

eden VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve IGF-1'i (insülin büyüme faktörü-1) salgılar (153). Birkaç gün sonra makrofajlar, nekrotik dokunun debridmanını ve zararlı antijenlerin fagositozunu sürdürmek için yara bölgesine göç etmeye başlar ve yara iyileşmesinin sonraki mekanizmalarını koordine eden büyüme faktörleri ve sitokinleri salgılar (151).

**Tablo 2.** Cilt yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasında rol oynayan ana sitokinler.

Sitokin	Salgı Hücreleri	Biyolojik Etki
Proinflamatuvar sitokinler		
IFN- $\gamma$	Makrofaj, nötrofil, lenfosit T	Makrofaj aktivasyonu/Kolajen sentezinin azalması/MMP sentezi
IL-1 $\beta$	Makrofaj, nötrofil, keratinosit	Fibroblast ve keratinositin kemotaksisi/MMP sentezi
IL-6	Makrofaj, keratinosit nötrofil	Makrofajların ve nötrofillerin kemotaksisi/Fibroblastların çoğalması
IL-8	Makrofaj, nötrofil, fibroblast	Makrofajların ve nötrofillerin kemotaksisi/Kolajen sentezi
TNF- $\alpha$	Makrofaj, nötrofil	Makrofajların ve nötrofillerin sitotoksitesisi/MMP'lerin Sentezi
Antiinflamatuvar sitokinler		
IL-4	Lenfosit T, bazofiller, mast hücreleri	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ve IL-6'nın azalması/Fibroblastların çoğalması/Kolajen sentezi
IL-10	Lenfosit T, makrofaj, keratinosit	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ve IL-6'nın azalması/Makrofaj ve nötrofillerin inhibisyonu

### 2.5.3 Çoğalma

Yara iyileşmesinin çoğalma fazı, hücrelerin yoğun migrasyonu ve proliferasyonu ve geçici hücre dışı matriks, makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlardan oluşan granülasyon dokusunun sentezi ile karakterize edilir (154). Yaralanmadaki hücreler, fibroblastların, keratinositlerin ve endotel hücrelerinin çoğalmasını teşvik etmek için FGF, VEGF, EGF (epidermal büyüme faktörü) ve TGF- $\beta$ 1 (dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 1) salgılar ( Tablo 3 ). Fibroblastlar aynı zamanda bölgeye hücre göçünü desteklemek için tip III kollajen, proteoglikanlar ve fibronektin dahil olmak üzere geçici hücre dışı matris bileşiklerini de sentezler. Yaradaki vaskülarizasyonun yeniden yapılandırılması, yaralanmadan hemen sonra başlar, ancak proliferatif fazda daha yüksek aktiviteye sahiptir ve hücrelerin göçü ve proliferasyonu ve hücre dışı matriks bileşiklerinin sentezi için gerekli olan oksijen ve besinleri sağlar. VEGF ve anjiyopöietinler gibi salgılanan araçlar, endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve yara bölgesindeki vasküler sistemin yeniden yapılanmasını uyarır

(155). Proliferatif faz sırasında, epitelyal boşluğu kapatmak için yeniden epitelizasyon meydana gelir ve cildin bariyer fonksiyonunu geri kazandırır (156). İlk olarak yara kenarındaki keratinositler büyüme faktörleri tarafından uyarılır, bu da keratinositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Bu uyarı, keratinosit yapışma moleküllerinin kaybını tetikler, dezmozomlar ve hemidesmozomlarla fiziksel teması engeller ve bu hücrelerin hücre dışı matriks yoluyla göçünü artırır (156).

**Tablo 3.** Cilt yara iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri.

Büyüme faktörü	Salgı Hücreleri	Biyolojik Etki
EGF	Makrofajlar/Keratinositler	Fibroblastların ve keratinositlerin çoğalması
FGF-2	Fibroblastlar/Endotel hücreleri	Fibroblastların ve keratinositlerin çoğalması
IGF-1	Fibroblastlar/Endotel hücreleri/Nötrofiller	Keratinositlerin, fibroblastların ve endotel hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması
KGf	Fibroblastlar	Keratinositlerin çoğalması ve göçü
PDGF	Makrofajlar / Trombositler	Nötrofillerin ve fibroblastların aktivasyonu/Fibroblastların ve endotel hücrelerinin çoğalması
TGF-β1	Trombositler/Makrofajlar/Fibroblastlar/Keratinositler/Nötrofiller/Endotel hücreleri	Anjiyogenez/Hücre dışı matriks yeniden yapılanması/Fibroblast farklılaşması
VEGF	Nötrofiller/Endotel hücreleri/Plateletler	Damarlanma

#### 2.5.4 Matris yeniden modelleme

ECM'nin yeniden yapılanması, fibrin pıhtısının ilk birikmesiyle başlayan ve birkaç yıl sonra olgun, tip I kollajenden zengin bir skar oluşumuyla biten tüm yaralanma yanıtını kapsar (157). Fibroblastlar, yara ECM'sinin yeniden şekillenmesinden, başlangıçtaki fibrin pıhtısının hyaluronan, fibronektin ve proteoglikanlarla değiştirilmesinden ve daha sonra onarımda olgun kollajen fibrillerinin oluşturulmasından sorumlu ana hücre tipidir (158). Proteoglikanlar olgun, çapraz bağlı kollajen fibrillerinin yapımına yardımcı olur ve hücre göçü için bir kanal görevi görür (159). Yaralanmamış yetişkin cildinin kolajen bileşimi yaklaşık %80 kolajen tip I: %10 kolajen tip III'tür. Buna karşılık, granülasyon dokusu ağırlıklı olarak embriyoyla ilişkili tip III kollajenden (yaklaşık %30) oluşur ve yalnızca %10 kollajen tip I'den oluşur (160). İyileşme ilerledikçe, kollajen tip III'ün yerini kollajen tip I alır ve oluşan skarın gerilme mukavemeti doğrudan artar. Skar ECM'nin bütünlüğü ve mimarisi asla yaralanmamış derininkine tam olarak geri dönmez. Skar dermisindeki

kollajen fibrilleri büyük paralel demetleri benimserken, yaralanmamış deri fibrilleri sepet örgüsü yönelimini benimser. Bu nedenle, yara skar dokusu, yaralanma sonrası, yaralanma öncesi dayanıklılığın yalnızca %80'ine kadarını sağlar (161).

ECM'deki bu sıralı değişiklikler, kollajen yıkımı ve sentezi arasında, önemli MMP'lerin geçici düzenlenmesi yoluyla elde edilen ince bir denge gerektirir. Antiinflamatuvar makrofajlar, fibroblastlar ve keratinositler tarafından eksprese edilen bu kollajenazlar, onarım boyunca doğal sarmal kollajenleri parçalamaktadır. Bir başka önemli dermal ECM bileşeni olan elastin, cilt elastikiyetini korumak için elastik lifleri yeniden şekillendirmelidir. İlginç bir şekilde, normal dermal matriksin bozulması, sinyal molekülleri olarak görev yapan elastin fragmanlarının veya elastokinlerin salınmasına neden olur (162). Elastin, öncüsü olan tropoelastinden oluşur ve iyileşmenin erken dönemlerinde anormal bir düzenleme gösterir. Aslında olgun elastin lifleri genellikle yaralanmadan aylar sonra sadece skar dokusunda görülür (163).

Artan TGF- $\beta$  ekspresyonu ve mekanik gerilim, *in vivo* ve *in vitro* miyofibroblast farklılaşmasını uyarır (164). Miyofibroblastlar, güçlü kasılma kuvvetleri ve fokal adezyonlar oluşturma yeteneği ile ilişkili bol miktarda alfa-düz kas aktini ( $\alpha$ -SMA) ile karakterize edilir. İlginç bir şekilde,  $\alpha$ -SMA'yı kodlayan gen Acta2'den yoksun olan fareler, fibroblast kasılmasında belirgin bir değişiklik olmaksızın normal şekilde iyileşir (165). Bu belirgin fazlalık, diğer mikrofilamentlerle telafi edilerek yara kontraksiyonunun önemini vurgulamaktadır. Miyofibroblast kasılması, sitoplazmik aktinin matriks iskelesindeki fibronektine bağlanmasına izin veren psödopodiyal uzantılar tarafından kolaylaştırılır. Miyofibroblastlar, desmozomlar aracılığıyla birbirlerine yapışır, matris fibrillerine bağlanır ve kontraktür adı verilen bir süreçle matrisi bir araya getirir (166). Makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar apoptoza uğradığında veya yaralanma bölgesinden ayrılarak bir yara izi bıraktığında yara iyileşme yanıtı azalır (167).

### **2.5.5 Patolojik İyileşme**

Yara iyileşmesi, omurgalılarda organizma homeostazisini korumaya yönelik fizyolojik bir süreçtir ve çok sayıda hücre tipi ve molekülün mükemmel etkileşimini içerir. Bu etkileşimlerin dengesizliği, iyileşme mekanizmalarında hataların ortaya çıkmasına ve yara iyileşmesinin bozulmasına neden olabilir.

Pro- ve antiinflamatuvar mediatörlerin dengesizliğine bağlı olarak, inflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonu ile birlikte nötrofillerin ve makrofajların bölgeye alımında artış söz konusudur (168). Sonuç olarak bölgeye lökosit alımında artış ve inflamatuvar hücreler tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınması söz konusudur (169). ROS'un aşırı üretimi hücre hasara neden olur, yaralı bölgedeki keratinositlerin ve fibroblastların çoğalmasına/farklılaşmasına müdahale eder ve hücre apoptozuna yol açar (170). Ayrıca ROS, iyileşme mekanizmasında yer alan büyüme faktörlerinin bozulmasına neden olarak bu moleküllerin miktarını ve biyoyararlanımını azaltır (171). Ayrıca, proinflamatuvar sitokinlerdeki artış, yara iyileşmesinin sonraki mekanizmalarını etkiler, MMP'leri ve hücre proliferasyonunu/göçünü bozan diğer proteazları artırır ve hücre dışı matriks bileşenlerinin birikimini azaltır (168).

Fizyolojik sikatrizasyonda, iyileşmenin proliferatif fazı sırasında kan damarının proliferasyonu/aktivasyonu ve olgunlaşması/apoptozu arasında mükemmel bir denge vardır. Bununla birlikte, pro- ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengesizlik, bölgedeki neovaskülarizasyon ve kan akışının azalmasına neden olur ve proliferatif ve yeniden yapılanma aşamalarından sonraki mekanizmaları geciktirir (172).

Yeniden epitelizasyondaki gecikme yara iyileşmesinde meydana gelebilecek diğer bir hatadır. Kronik inflamasyon ve azalmış vaskülarizasyonun bir sonucu olarak, patolojik yara kenarlarındaki keratinositler,  $\beta$ -katenin/c-myc yolunun aşırı ekspresyonundan dolayı hiperproliferatif bir durum kazanır (173). Üstelik bu keratinositler normal yara keratinositlerinden farklıdır çünkü hiperkeratotik ve parakeratotiktirler ve düşük düzeyde keratin 1, 2 ve 10 eksprese ederler (174). Ek olarak anormal iyileşmede keratinositlerin göç potansiyeli de bozulmaktadır (174). Keratinositlerin bu zayıf göç potansiyelinin moleküler mekanizması, göç için zorunlu olan büyüme faktörlerinin ve hücre dışı matriks proteinlerinin proteolitik bozunması ve aynı zamanda keratinosit göçü ile ilişkili laminin 5'in bir öncüsü olan laminin 3A32'nin azalmış ekspresyonu ile ilgilidir (174).

Yeniden yapılanmadaki bozulma, yara iyileşmesindeki diğer önemli başarısızlıktır. Yaralanma hücreleri aşırı miktarda MMP ve diğer proteazları sentezler, bu da sadece hücre dışı matriks bileşenlerini değil aynı zamanda hücre yüzeyi

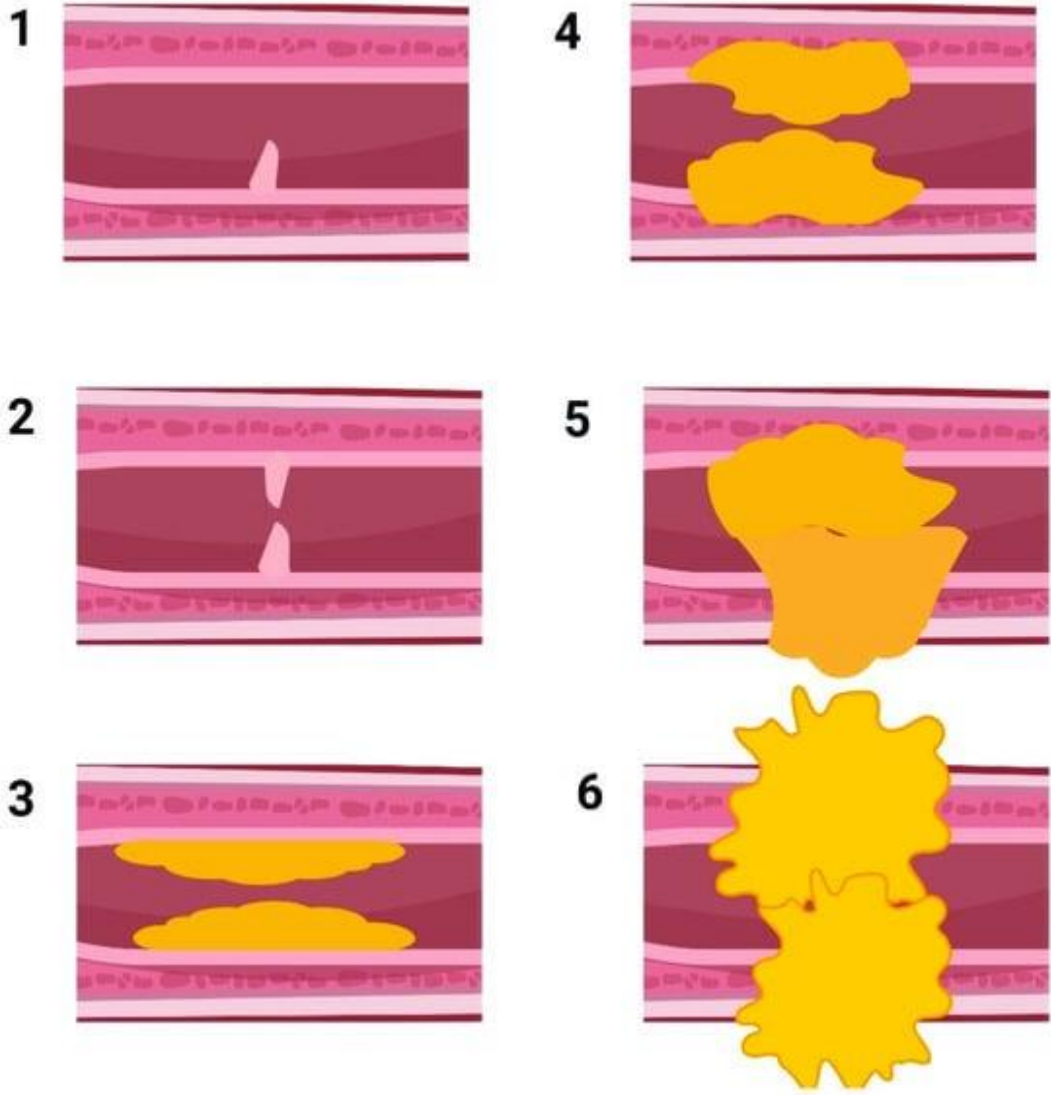
reseptörlerini, büyüme faktörlerini ve sitokinleri de bozar (175). Ek olarak, metaloproteinaz inhibitörleri (TIMP'ler) azalır ve bu yaralanmalarda proteaz serbestleşmesine katkıda bulunur (175). Sonuç olarak, hücre dışı matriksten kollajen, elastin, fibronektin ve kondroitin sülfat gibi önemli moleküllerin bozunması meydana gelir ve hücrelerin çoğalması ve göçü bozulur (176). Ayrıca, MMP'lerin aşırı üretimi ve sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin bozulması, hücre dışı matris bozulması/sentezi döngüsüne yol açarak hücre dışı matris yeniden modelleme mekanizmasının bozulmasına neden olur (175).

## 2.6 ÜRETRAL DARLIK PATOFİZYOLOJİSİ

Üretra lümeni, bir bazal membran tarafından desteklenen birkaç epitel hücre katmanından oluşan yalancı çok katlı kolumnar epitel ile kaplıdır. Normal üretra, altında kollajen, proteoglikanlar , elastik lifler ve glikoproteinlerden oluşan hücre dışı bir matris içinde fibroblastlardan oluşan bağ dokusunun bulunduğu bir bazal membrana sabitlenmiş yalancı çok katlı kolumnar epitel ile kaplıdır . Bunun altında vasküler sinüzoidler ve düz kaslardan oluşan spongiosum bulunur .

Genel olarak üretra epiteli veya korpus spongiosumdaki tüm hasarlar potansiyel olarak ÜD (Üretral Darlık)'a neden olabilir. Epitelin doğal iyileşme aktivitesinin kayıp hücrelerin yerini alamadığı yaralanma sonrasında, bu tabaka skuamöz metaplazi ile yer değiştirir (177). Metaplastik dokudaki küçük kusurlar, idrar ekstravazasyonuna neden olur ve bu da daha sonra polimorfonükleer hücrelerin yaralanma bölgesine infiltrasyonuna neden olur. Bu hücreler ve miyofibroblast hücreleri, sonunda üretral darlık ile sonuçlanan fibrotik bir reaksiyonu tetikler (178). Bu süreçte üretranın normal bağ dokusu önemli ölçüde değişir ve tip III kollajenin tip I kollajene oranı azalır. Ayrıca, düz kas hücrelerinin yerini yavaş yavaş yoğun kollajen lifleri alır ve tüm yapının elastikiyeti tehlikeye girer (Şekil 19) (179).

Striktürlerle ilişkili patolojik değişiklikler, normal epitelyumun yerini skuamöz metaplazinin aldığını göstermektedir (177). Tüm darlıklar üretra veya korpus spongiosum epitelinde bir miktar hasar içerir ve sonraki iyileşme sürecinde fibrozis meydana gelir.

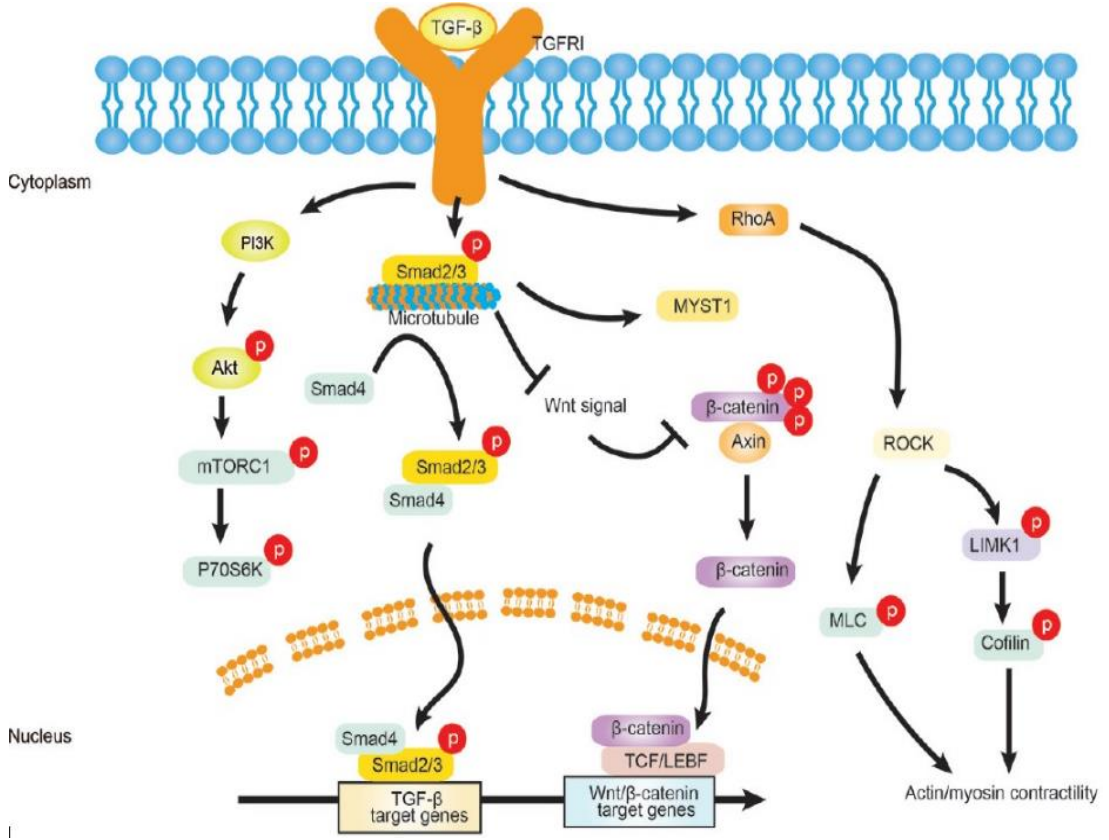


**Şekil 19.** Üretra darlığının patofizyolojisini gösteren şematik çizim. Aşama 1 mukozal kıvrımı gösterir. Bu aşamada metaplastik dokudaki küçük defektler idrar ekstravazasyonuna neden olur ve bu da fibrotik reaksiyonun oluşmasını tetikler. ECM bileşenlerinin birikmesinin artması, ÜD'ın ileri aşamalarına ilerlemeye sonuçlanır. Aşama 2, İris daralmasını gösterir. Aşama 3'te, fibrotik reaksiyon spongiofibroza nüfuz etmiş ve süngerimsi dokuda minimal bir fibroza neden olmuştur. Aşama 4, tam kalınlıkta spongiofibrozu gösterir. Evre 5'te fibroz, korpus spongiosumun dışındaki dokulara nüfuz etmiştir. 6. aşamada, genellikle fistülün eşlik ettiği karmaşık bir ÜD oluşmuştur.

## 2.7 ÜD (ÜRETRAL DARLIK)

Anjiyojenezi, yara iyileşmesini ve matris proteinlerinin birikmesini teşvik edebilen, dönüştürücü büyüme faktörü , trombosit türevli büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi biyolojik olarak aktif proteinlerin yüksek konsantrasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- $\beta$ 1), fibrozun patogenezi anahtar düzenleyici bir moleküldür ve bu süreç sırasında sıklıkla yukarı doğru düzenlenir.





**Şekil 20.** Üretral darlığın patofizyolojisi ve ilgili sinyal yolu. (Şekil-20) Üretral darlığın patolojik süreci. Sol: idrar epidermal hasarından sonra trombositler ve eritrositler büyük miktarda sitokin salgılar ve makrofajları (Mφ) toplar; ortada: makrofajlar, fibroblastların ve kollajen sentezinin büyük oranda çoğalmasını teşvik eden TGF gibi sitokinleri salgılar; sağda: fibroblastların onarım etkisi altında kollajen birikerek epidermal şişkinliğe ve epidermal elastikiyetin bozulmasına neden olur. (Şekil-21) Üretral darlıkta TGF-β'nın rolü. Tip I reseptörler yoluyla TGF-β aktivasyonu, TGF-β/Smads yolu, RhoA/ROCK yolu, Akt/mTOR yolu ve Wnt/β-katenin yolu boyunca inflamasyonu ve ilerlemeyi teşvik eder, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü teşvik eder ve otofajiyi aktive eder. Üretral darlık oluşumunu teşvik eden profibrotik etkileri güçlendiren epigenetik mekanizmalar. RBC: kırmızı kan hücresi; TGF: dönüştürücü büyüme faktörü; mTOR: rapamisininin memeli hedefi; RhoA: ras homolog aile üyesi A; ROCK: Rho ile ilişkili protein kinaz; Wnt: kanatsız/entegre; MLC: miyozin hafif zinciri; LIMK1: LIM kinaz 1; mTORC1: mTOR kompleksi 1; TCF: T hücresi faktörü 1; LEBF: lenfoid artırıcı faktör; MYST: MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 ve Tip60; P70S6K: protein 70 S6 kinaz.

TGF-β/Smads, kanatsız/entegre (Wnt)/β-katenin, rapamisininin Akt/memeli hedefi (mTOR) ve ras homolog aile üyesi A (RhoA)/Rho ile ilişkili protein kinaz (ROCK) sinyal yollarının aktivasyonu ürotelyal fibroziste çok önemlidir. TGF-β sinyal yolunun, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü ve ürotelyal skar oluşumunu teşvik etmesinden ve epigenetik mekanizmalar yoluyla profibrotik etkilerini güçlendirmek için otofajiyi aktive etmesinden dolayı üretral darlıkta anahtar rol oynadığı rapor edilmiştir (180). Hücre içi efektör Smads molekülleri, TGF-β'nın hücre zarından çekirdeğe sinyallemesine aracılık eder. Reseptörüne bağlandıktan sonra TGF-β, reseptör tarafından düzenlenen Smad'leri (R-Smad'leri), özellikle Smad2 ve

Smad3'ü aktive eder; bu, R-Smad'lerin ayrışmasına yol açar ve endojen Smad2 ile bağlanma için sitoplazmik bir iskele ağı görevi gören mikrotübüller oluşturur ve Smad3 ve bir kompleks oluşturur. Daha sonra R-Smad'ler, TGF- $\beta$  tip I reseptörü tarafından fosforile edilir ve ortak şaperon Smad4 ile ilişkilendirilir. Heterodimer daha sonra çekirdeğe yer değiştirerek transkripsiyonu aktive eder ve ECM bileşenlerinin üretimini artırır.

Çalışmalar, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunun, TGF- $\beta$  yolunun aşağı yönde düzenleyici bir yolu olduğunu ortaya çıkardı. TGF- $\beta$ 'nin profibrotik etkilerine katkıda bulunan, Wnt sinyalini uyaran TGF- $\beta$  ile arasındaki iki sinyal yolu arasında karmaşık bir etkileşim kurulmuştur (181). Patolojik skar oluşumu sırasında Wnt sinyali, sitoplazmik  $\beta$ -bağlı proteinlerin bozulmasını engeller. Wnt ligandları uyarıldığında, aksinden oluşan bozunma kompleksinden  $\beta$ -bağlı proteinler salınır. Daha sonra,  $\beta$ -bağlı proteinler çekirdeğe transloke edilir ve fibrozisle ilişkili genler de dahil olmak üzere Wnt hedef genlerinin transkripsiyonunu uyarmak için T hücre faktörü/lenfoid arttırıcı bağlama faktörüne bağlanır.

Ek olarak TGF- $\beta$ , Akt/mTOR yolunu düzenleyerek fibroblast aktivasyonunu teşvik eder, bu da artmış inflamatuvar yanıt ve üretral lümeni daraltan fibrozise yol açar. mTOR sinyal yolu, Akt fosforilasyonunu (T308) ve mTOR kompleksi 1'i (mTORC1), indükleyen sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından aktive edilir ve mTORC1, efektör proteinlerinin, ribozomal protein S6 kinaz-1'in ve ökaryotik proteinlerin fosforilasyonu yoluyla mRNA translasyonunu teşvik eder. translasyon başlatma faktörü 4E (eIF4E) bağlayıcı protein-1 (4E-BP1) (182). mTORC1 tarafından görevlendirilen yollar arasında, 4E-BP1/eIF4E yolu muhtemelen kollajen ekspresyonunun en önemli düzenleyicisidir, ve mTORC1, 4E-BP1 fosforilasyonuna yol açar, bu da 4E-BP1'in eIF4E'den ayrılmasına, eIF4E'nin aktivasyonuna ve çevirinin teşvik edilmesine yol açar. Ayrıca RhoA/ROCK yolu fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini destekler. RhoA, fibroblastlarda aktin filamanının yeniden şekillenmesini düzenler ve skar oluşumunu teşvik etmek için ROCK'a bağlı sinyal yollarını aktive eder. Aktin aracılı kontraktilitenin ROCK tarafından aktivasyonu, LIM kinaz 1'in (LIMK1) ve düzenleyici miyozin hafif zincirinin (MLC) fosforilasyonu yoluyla gerçekleşir. Şekil-3 üretral darlıkta TGF- $\beta$ 'nin rolünü göstermektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 ÇALIŞMA YÖNTEMİ, DENEY HAYVANLARI VE ETİK KURUL İZİNİ

Çalışmamızda, E-60758568-020-244-295 Sayılı ve 08/08/2022 tarihli Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Lisanslı ve yetkili bir satıcıdan alınan ortalama  $120 \pm 20$  günlük, 3-4 kg ağırlığında 13 erkek Yeni Zelanda Albino türü tavşan denek olarak kullanıldı. Deney, Pamukkale Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Tavşanlar deney süresince havalandırılmalı, 12 saat gündüz 12 saat gece siklusu sağlanacak şekilde ortalama  $24^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Bakımları standart laboratuvar yemi ve suyu verilerek yapıldı. Özel besin takviyesi yapılmadı. Her bir kafeste 1 adet tavşan olacak şekilde yerleştirildi.

Tavşanların üretral hasar modeli, intraüretral uygulamalar ve cerrahi öncesi lokal saha temizliği için %10'luk povidon iyot kullanıldı. Oral uygulanan tedavi hariç işlemler tavşanlar genel anestezi altında iken uygulandı. Deney sonunda genel anestezi altında penektomi sonrası intrakardiyak potasyum klorür uygulaması ile tavşanlar sakrifiye edildi.

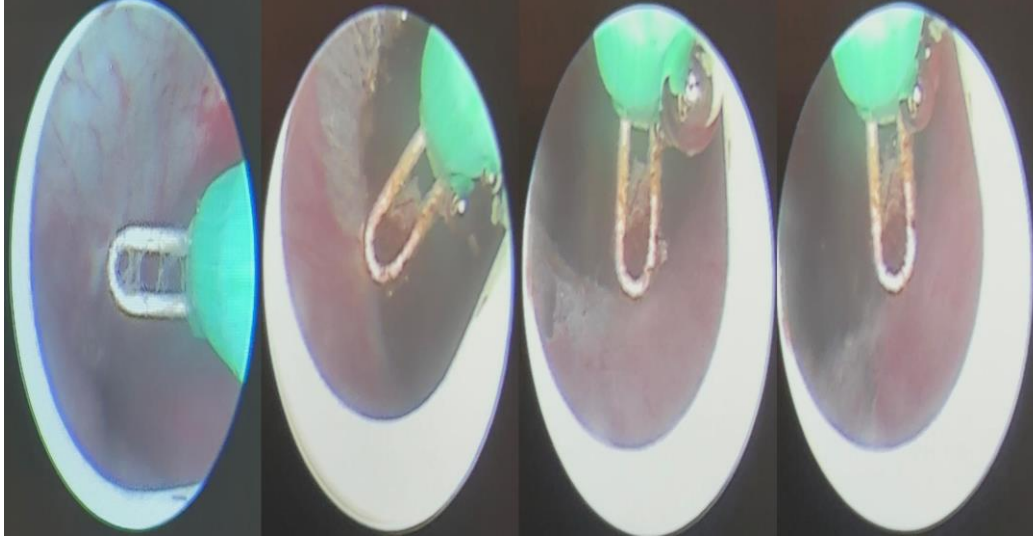
### 3.2 DENEY PROTOKOLÜ VE TEDAVİ

Çalışmaya başlarken tüm tavşan deneklerin vücut ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Denekler 30mg/kg ketamin (Ketasol 10ml,100 mg/ml) ve 10 mg/kg ksilazin (Rompun %2 25 ml) kombinasyonu intramüsküler verilerek uyutuldu. Anestezi derinliği sağlandıktan sonra, supin pozisyonda cerrahi alan traş edilerek cerrahi saha temizliği ve örtüm yapıldı(Şekil-21).



**Şekil 21.** İşlem için tavşanın hazırlanmış pozisyonu

Üretral hasar modeli Jaidine ve arkadaşlarının tariflediği gibi 11Fr pediatrik rezektoskop ile eksternal sfinkterin distalinde veromontanumun 15 mm altında 40W enerji gücünde elektrokoterizasyon ile yapıldı (2). Elektrokoterizasyon, Mukozada beyazlama ve ülserasyon oluşuncaya kadar saat 11 ve 1 pozisyonlarında boş alan bırakılarak, 15 mm'lik neredeyse çevresel/sirküler olarak uygulandı (2)(Şekil-22). Tüm üretra hasarı yöntem ve hasar farklılığı olmaması için aynı kişi tarafından yapıldı. Elektrokoterizasyondan sonra neredeyse tüm tavşanlarda üretral kanama görüldü, ancak şiddetli değildi ve 1 gün içinde tamamen kayboldu. Çalışmanın sonuna kadar idrar retansiyonu olmadı.



**Şekil 22.** Üretral mukozanın endoskopik koterizasyonu

Oral alım ve intraüretral uygulama için pirfenidon 200 mg tablet salin içerisinde magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak 200mg/ml/kg/tavşan/gün olacak şekilde hazırlandı (183). Oral ilaç grubuna Pirfenidon 200mg/ml/kg/tavşan/gün olarak tavşan suyuna karıştırılarak verildi. Tavşan suyu gün içerisinde takip edildi ve su kaplarına konulan ilaçlı suyu bitirdikleri görüldü.

İntraüretral tedavi için saline ile steril süspansiyon hazırlanan pirfenidon tablet intraüretral olarak 8 fr feeding sonda ile steril kateterizasyon sağlanarak intraüretral 200 mg/ml/kg/tavşan/gün uygulandı (183). Solüsyonların tüm tavşanlarda intraüretral emilmesini sağlamak için penisin distal ve proksimal kısmına 5 dakika süreyle hafif bir ezmez klemp uygulandı. İlaç uygulamaları, üretral hasar oluşumundan itibaren 1. günden 14. güne kadar sürdü.

14 günlük tedavi sonrası 15. günde anestezi sonrası endoskopi yapılarak darlık olup olmadığı doğrulandı(şekil 25-27 ). 15. Günde genel anestezi altında tüm sıçanlara penektomi işlemi gerçekleştirildi. Denekler intrakardiyak potasyum klorür uygulaması ile sakrifiye edildi (184).

Tavşanlardan alınan doku örnekleri formaldehit içinde Pamukkale Üniversitesi Patoloji ABD laboratuvarına %10 luk formaldehit içinde 24 saat içinde teslim edildi.

### 3.3 DENEY GRUPLARI

13 Adet Yeni Zelanda tavşanı 3 gruba randomize dağıtıldı

**Grup A:** Sham. üretral hasar; Gruptaki 3 tavşana genel anestezi altında üretral hasar oluşturuldu. 14 gün tedavisiz takip edildikten sonra 15.gün genel anestezi verilerek tavşanlara penektomi işlemi gerçekleştirildi. Cerrahi işlem sonrası intrakardiyak potasyum klorür uygulaması ile sakrifiye edildi.

**Grup B:** üretral hasar + oral pifrenidon uygulaması; Gruptaki 5 tavşana üretral hasar oluşturularak post-op 1. günden itibaren 14 gün boyunca, her gün aynı saatte 200 mg/ml/kg dozunda olacak şekilde tavşan içme suyuna karıştırılarak pifrenidon verildi. 14 günlük tedavinin sonunda anestezi verilerek tavşanlara penektomi işlemi gerçekleştirildi. Cerrahi işlem sonrası intrakardiyak potasyum klorür uygulaması ile sakrifiye edildi.

**Grup C:** üretral hasar + intraüretral pifrenidon uygulaması; genel anestezi altında 5 adet tavşana üretral hasar oluşturuldu. İlk uygulama üretral hasar sonrası 1.günde başlandı ve 14 gün boyunca her gün aynı saatte anestezi altında İntraüretral salin solüsyon 200mg/ ml/kg/tavşan/gün 8F feeding üretral sonda ile dış üretral delikten 1cm derinlikte yapıldı. Solüsyonların tüm tavşanlarda intraüretral emilmesini sağlamak için penisin distal ve proksimal kısmına 5 dakika süreyle hafif bir klemp uygulandı. İlaç uygulamaları, üretral hasar oluşumundan itibaren 1. günden 14. güne kadar sürdü. Cerrahi işlem sonrası intrakardiyak potasyum klorür uygulaması ile sakrifiye edildi.

### 3.4 BİYOBELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ

#### 3.4.1 Kan örnekleme ve serum hazırlığı

Tüm kan örnekleri denekler anestetik madde verilerek uyutulduktan yaklaşık 5 dakika sonra yeşil kelebek intraket ile vakumlu biyokimya tüpleri kullanılarak toplandı(Şekil 23).



**Şekil 23.** Tavşandan kan alma işlemi

Numuneler yaklaşık 30 dakika 2-8 C° de bekletildikten sonra kan örnekleri Nüve NF1200R-soğutmalı santrifüj cihazında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri eppendorf tüplerine bölünerek analizler yapılmaya kadar -20 °C'de saklanmıştır. Biyobelirteçlerin çalışılacağı gün -20 °C'de saklanan serum örnekleri oda ısısında eritildi. Tahlil içi hassasiyeti değerlendirmek için bilinen konsantrasyona sahip üç numune bir plaka üzerinde test edildi. Kitlerin performanslarının tutarlılığını sağlamak için aynı parti/lot içerisinde tarafımızca kodlanan rastgele özel numuneleri ölçtük. Bu ölçüm kiti, serum, plazma, hücre kültürü süpernatantları, Assit, doku homojenatları veya diğer biyolojik sıvılarda bulunan biyobelirteçlerin doğru kantitatif tespiti içindir.

Tahlil Prensipleri; bu kit bir Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plaka, Tavşan antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunede mevcut olan biyobelirteç eklenir ve kuyucuklar üzerinde kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş Tavşan biyobelirteç Antikoru eklenir ve numunedeki biyobelirteç'e bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş biyobelirteç antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve Tavşan biyobelirteç miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.



### 3.5 HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER

#### 3.5.1 Doku Fiksasyonu ve Histopatolojik İnceleme

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen tavşan üretra ve penil dokuya ait doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde 24-48 saat fiksasyona tabi tutuldu, ardından her bir grup ayrı ayrı kodlanarak makroskobik örnekleme yapıldı. Tavşan penil dokuya ait örnekler içerisinden üretra geçecek şekilde dairesel örnekler alındı(Şekil 24). Rutin doku takip işlemlerinden geçirilen örnekler, parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan ışık mikroskopisinde incelenmek üzere rodajlı lamlara ve immunohistokimya çalışmaları için pozitif şarjlı lamlara 3-4 µm kalınlığında doku kesitleri alındı.



**Şekil 24.** penektomi sonrası tavşan üretrası görünümü ve histopatolojik inceleme için sirküler şekilde üretral kesitlerin alınması



### **Hematoksilen Eozin boyama;**

- Ben mari'deki 450 suya konur; lam üzerine alınır; etüvde 70 C °de 45 dakika bekletilerek deparafinize edilir.
- Etüvden çıkarılan preparatlar ksilende 6 dk bekletilir. Sonra alkol serilerinden geçirilir.
- % 96'lık alkolde 5 dk bekletilir.
- Musluk suyunda yıkanır.
- Hematoksilende 3 dk bekletilir.
- Musluk suyunda 2-3 dk yıkanır.
- Amonyaklı suya 2-3 defa batırılıp çıkarılır.
- Musluk suyunda 2-3 dk yıkanır.
- Eozinde 30 sn bekletilir.
- Musluk suyunda 2-3 dk yıkanır.
- % 96'lık alkole 4-5 defa batırılıp çıkarılır.
- Kuruması için etüve kaldırılır.
- Kuruduktan sonra ksilene alınır; en az 3 dk bekletilir.
- Yapıştırıcı (entellan vb.) damlatılarak uygun boyutlarda bir lamelle kapatılır.

### **Masson Trichrom boyama;**

- Mikrotomda kesitler alınır; benmari'deki 450 suya bırakılarak lam üzerine alınır; etüvde 65 C° de 1.5 saat bekletilerek deparafinize edilir.
- Etüvden çıkarılan preparatlar ksilende 20 dk bekletilir. Sonra alkol serilerinden geçirilir.
- % 99.9' luk alkolde 5 dk bekletilir.
- % 90' lık alkolde 5 dk bekletilir.
- % 80' lik alkolde 5 dk bekletilir.
- Musluk suyunda yıkanır.
- Boin solüsyonunda 37 C etüvde yaklaşık 1 saat bekletilir.
- Musluk suyunda yıkanır.
- Demirli hematoksilen solüsyonunda 5 dk bekletilir.
- Musluk suyunda yıkanır.

- Beibrik sharlet solüsyonunda 10 dk bekletilir.
- Musluk suyunda yıkanır.
- Fosfotungistik Asitte 5 dk bekletilir.
- Musluk suyunda yıkanır.
- Anilin blue solüsyonunda 10 dk bekletilir.
- Musluk suyunda yıkanır.
- Etüvde kurutulur.
- Ksilende en az 2 dk bekletilir.
- Lam üzerine yapıştırıcı (entellan) damlatılarak lamel ile kapatılır.

Hazırlanan preparatlar Işık mikroskobu (Olympus BX46, Japan) altında 20x büyütme altında incelendi. Dokuların histopatolojik incelemesinde spongiyofibrozis değerlendirmesi yapıldı.

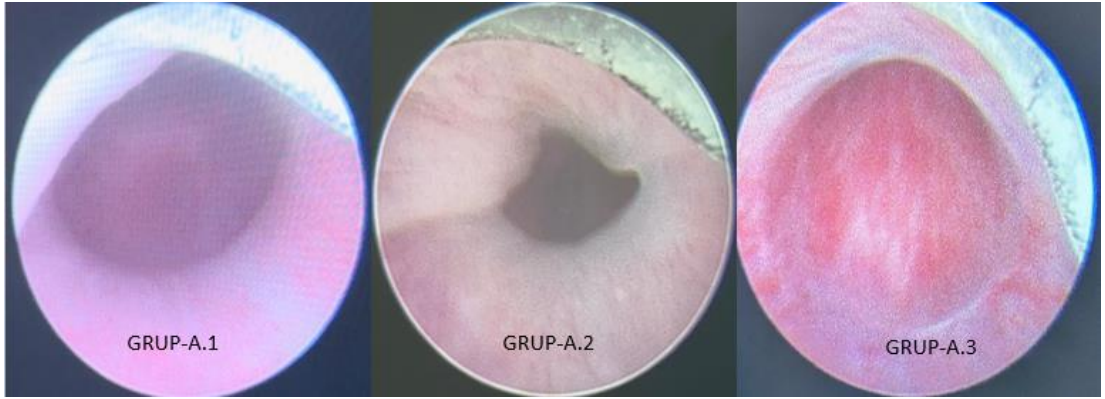
Fibrozis;

- 0 sonuç, boyanma ve fibroz yokluğu olarak değerlendirildi,
- 1 sonuç hafif boyanma ve fibrozis (<%25) olarak değerlendirildi,
- 2 sonuç orta derecede boyanma ve fibrozis (%25-50) olarak değerlendirildi,
- 3 sonucu şiddetli boyanma ve fibrozis (> %50) olarak değerlendirildi.
- 3 ile 0 arasındaki ilerleme önemli olarak kabul edildi. Mikroskobik kesitleri iki farklı patolog değerlendirecek.

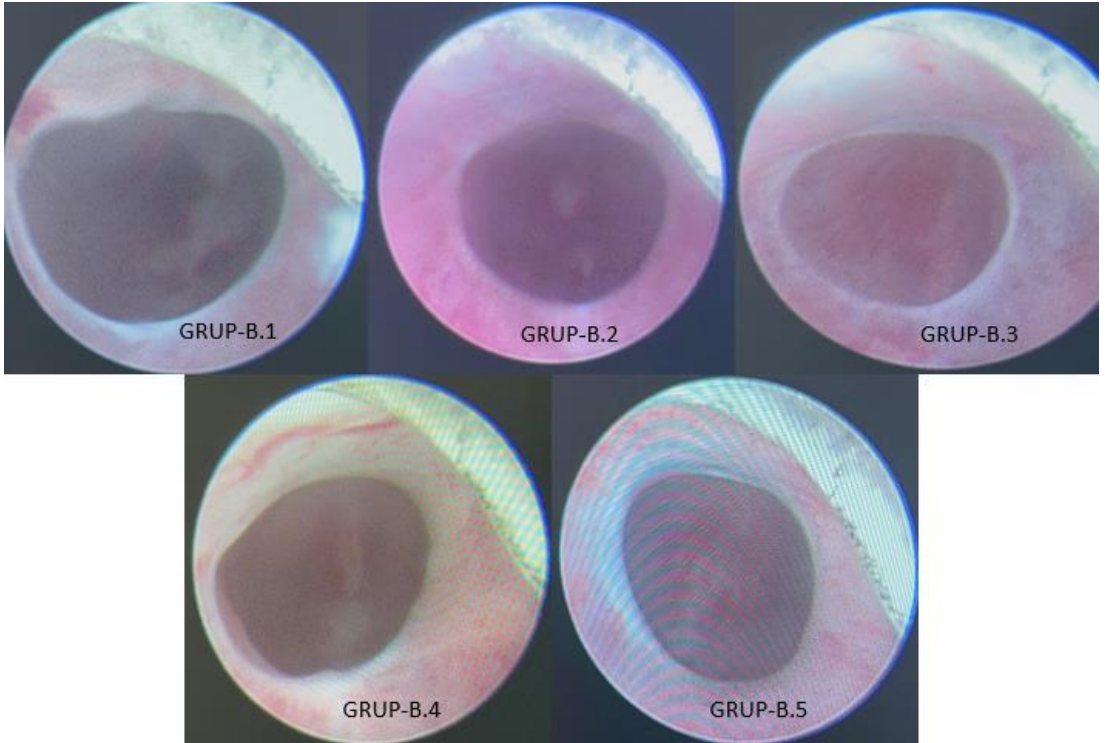
## BULGULAR

### 4.1. ENDOSKOPİK BULGULAR

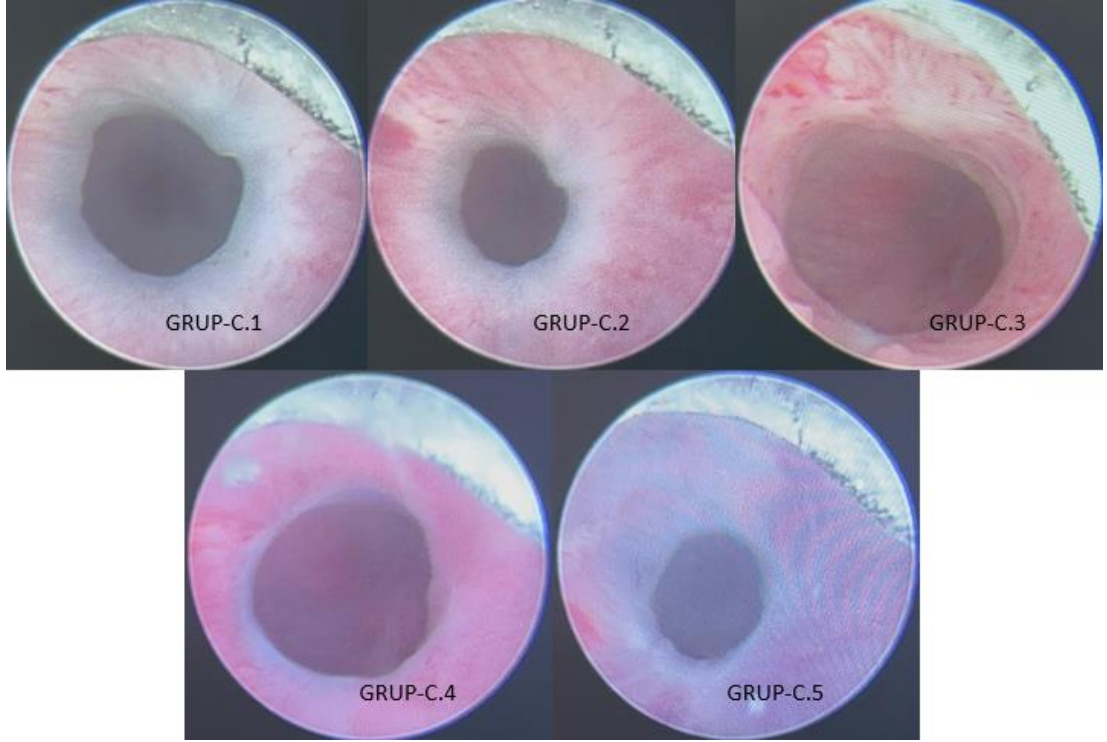
DeneySEL çalışmanın 15.gününde sakrifasyon işleminden önce çalışmada kullanılan tüm tavşanlara Üretroskopi işlemi yapıldı. Tüm tavşanlarda üretral darlık olduğu görüldü.



Şekil 25. Grup-A Tavşanların üretroskopi görüntüleri,



Şekil 26. GRUP-B tavşanların üretroskopi görüntüleri



Şekil 27. GRUP-C Tavşanların üretroskopi görüntüleri

#### 4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Histopatolojik değerlendirmeler ışık mikroskopunda 20x büyütme ile 2 klinisyen patolog tarafından ayrı ayrı skorlandı.

Fibrozis; Her tavşana ait üretranın tümü proksimalden distale doğru örneklendi. Örneklenen tüm üretraya ait HE boyalı kesitler değerlendirildi. Verumontanumun 1.5 cm altına denk gelen dar segmente ait 2'şer örnek fibrozis incelemesine dahil edildi. Fibrotik segmentlere Masson Trikrom (MTK) özel boyası uygulandı.

Fibrozis derecesi: 0, <%25, %25-50, >%50 olmak üzere skorlandı.

İnflamasyon; Verumontanumun 1.5 cm altına denk gelen dar segmente ait fibrozis incelemesine dahil edilen örneklerde, HE boyalı kesitlerde inflamasyon şiddetine bakıldı.

➤ İnflamasyon inflamasyon derecelendirilmesi inflamatuvar hücre yoğunluğuna göre;

0: yok,

1: fokal/hafif düzeyde var,

2: yaygın hafif düzeyde/ fokal şiddetli düzeyde var,

3: yaygın şiddetli düzeyde var

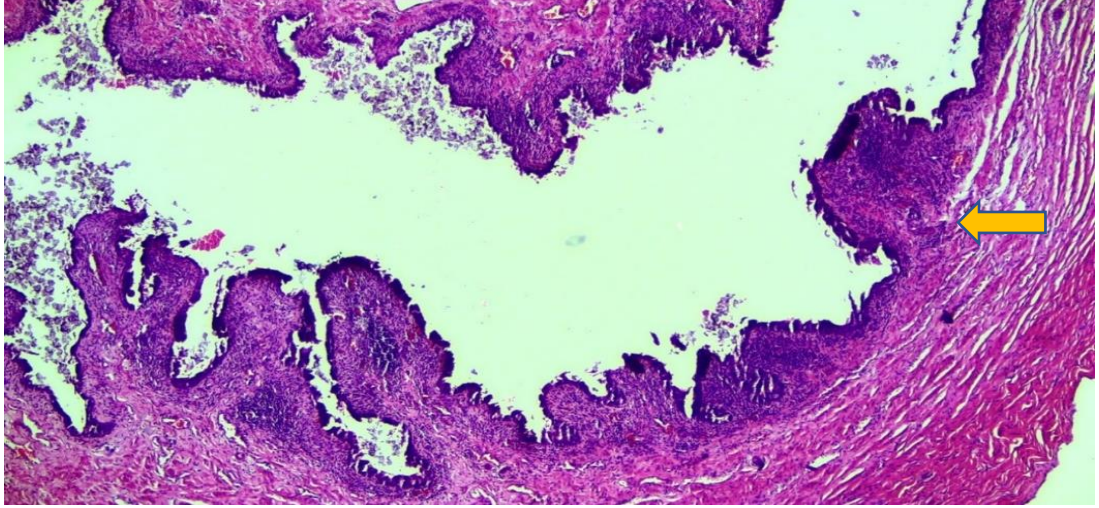
şeklinde üzere skorlandı. inflamasyonu oluşturan hücreler lenfositten zengin mononükleer hücrelerdi.

Yapılan skorlamaların ortalamaları alındı. Histopatolojik incelemede en belirgin bulgular venöz damarlarda belirgin eritrosit popülasyonlarının izlendiği konjesyon, özellikle lenfositlerin ve nadiren de polimorf nötrofil lökositlerin izlendiği inflamasyon bulguları ve üretra çevresinde kuşak tarzında artmış fibroblast ve fibrin ipliklerinin izlendiği spongiofibrozisti. Masson Trikrom boyamalarda subepitelyal alanda yoğunlaşan fibrozis reaksiyonu gösterilmiştir.

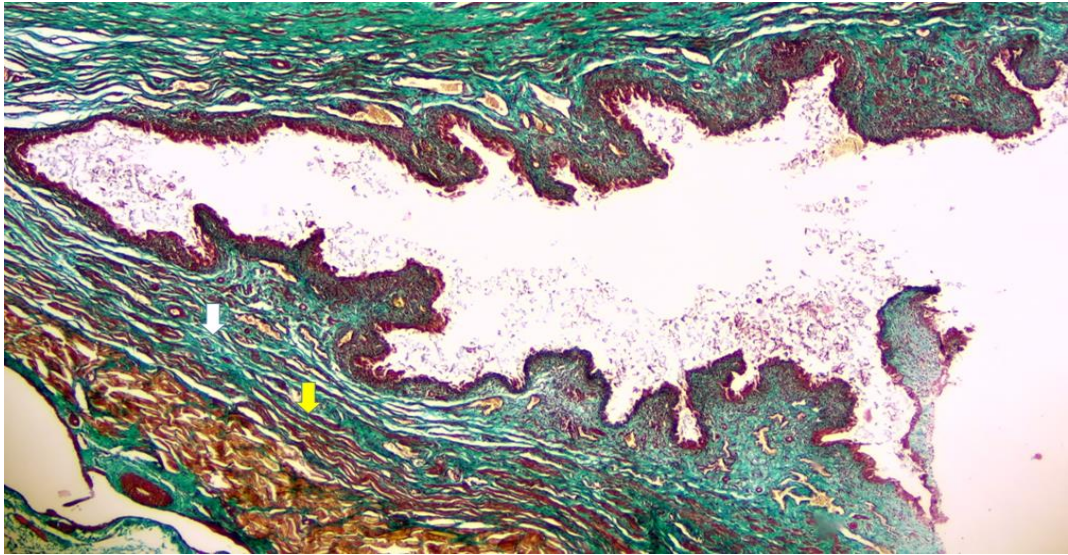
**Tablo 4.** İnflamasyon ve Fibrozis sonuçları

	<b>Fibrozis</b>	<b>İnflamasyon</b>
<b>A1</b>	3	3
<b>A2</b>	3	1
<b>A3</b>	3	1
<b>B1</b>	3	2
<b>B2</b>	3	1
<b>B3</b>	3	0
<b>B4</b>	3	1
<b>B5</b>	3	0
<b>C1</b>	3	3
<b>C2</b>	3	2
<b>C3</b>	2	3
<b>C4</b>	2	1
<b>C5</b>	3	1



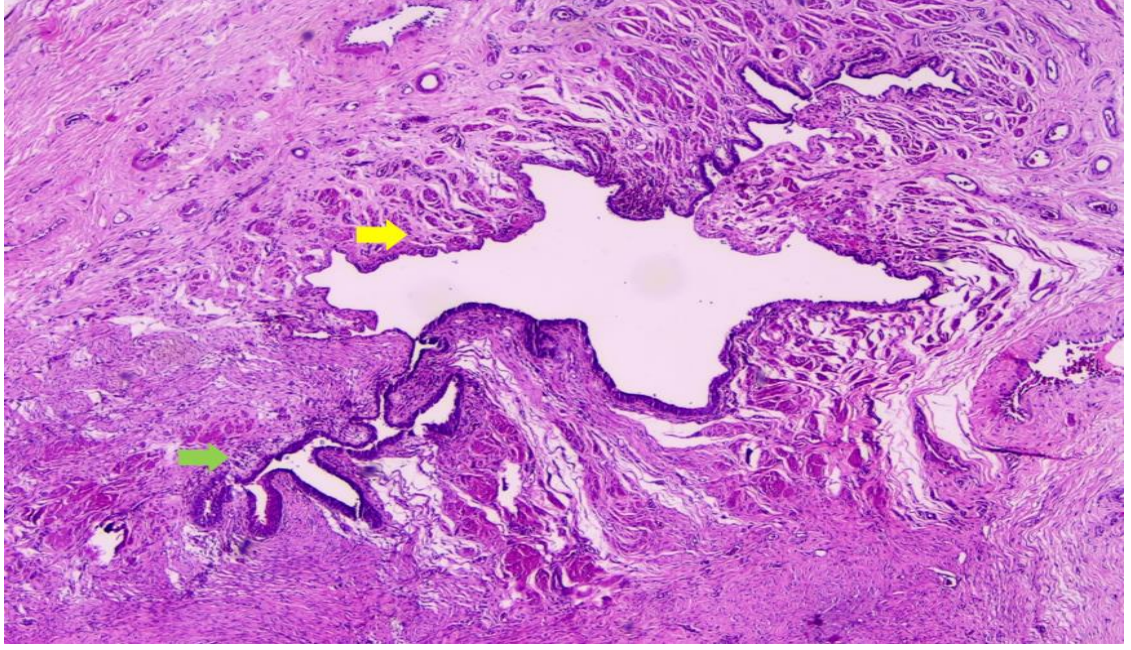


**Şekil 28.** A grubu Tavşan penil üretra dokusuna ait transvers kesit. Turuncu ok: Üretral epitel altındaki yaygın şiddetli mononükleer yangı , (İnflamasyon şiddeti:3 )

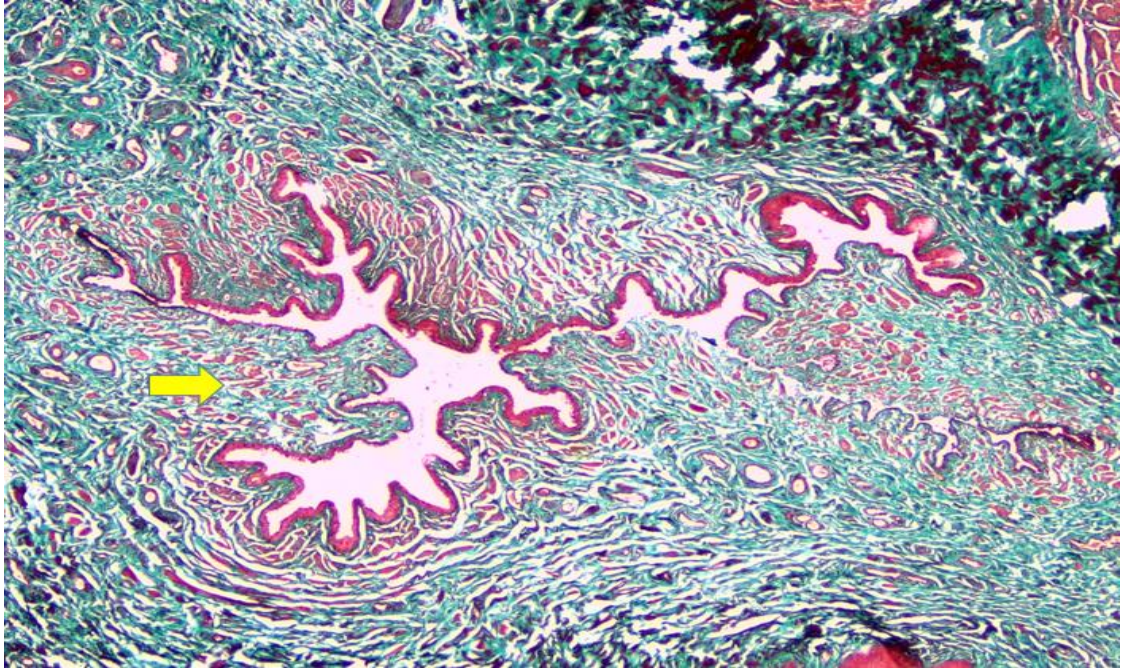


**Şekil 29.** A grubu Tavşan penil üretra dokusuna ait transvers kesit. Masson Tikrom boyalı kesitte kas liflerini (kırmızı renk) destrükte eden şiddetli fibrozis (yeşil renk). (beyaz ok: fibrozis , sarı ok: kas lifleri)



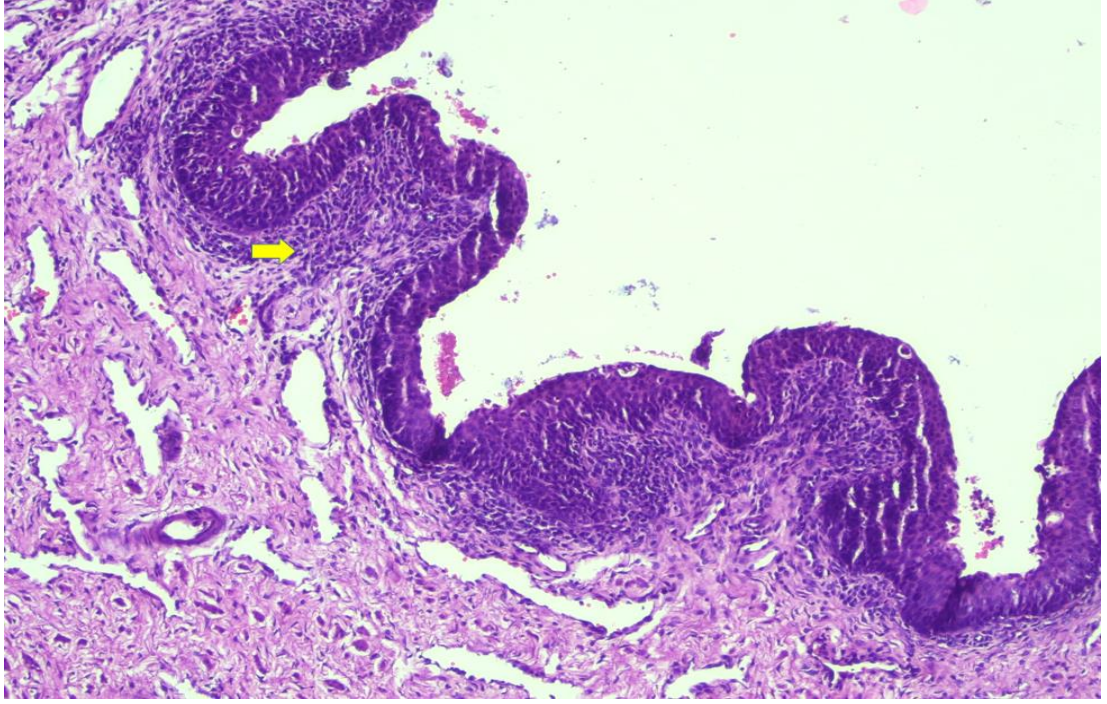


**Şekil 30.** A grubu Tavşan penil üretra dokusuna ait transvers kesit. Sarı ok: deskuame(dökülmüş) epitel, Yeşil ok: ürotelyal epitel altında fokal alanda hafif mononükleer yangı (inflamasyon şiddeti:1 )



**Şekil 31.** A grubu Tavşan penil üretra dokusuna ait transvers kesit. Sarı ok: Kas liflerini destrükte eden yoğun fibrozis ( İnflamasyon şiddeti:3 )





**Şekil 32.** C grubu Tavşan penil üretra dokusuna ait transvers kesit Sarı ok: Ürotelyal epitel altında yaygın şiddetli mononükleer yangı

### 4.3. BİYOKİMYASAL BULGULAR

**Tablo 5.** Tüm deneklerin planlanan günlerde alınan kan örneklerinde ki FGF-ELİSA Test sonuçları

FGF	0.GÜN	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN	7.GÜN	14..GÜN
A1	0,649	0,44	0,367	0,405	0,472	0,5
A2	0,361	0,228	0,404	0,317	0,34	0,34
A3	0,449	0,463	0,446	0,469	0,398	0,444
B1	0,349	0,487	0,401	0,387	0,368	0,555
B2	0,491	0,711	0,446	0,497	0,495	0,63
B3	0,647	0,563	0,657	0,506	0,437	0,462
B4	0,386	0,845	0,576	0,537	0,682	0,67
B5	0,351	0,435	0,42	0,276	0,542	0,368
C1	0,531	0,235	0,404	0,466	0,53	0,561
C2	0,523	0,467	0,341	0,427	0,314	0,499
C3	0,52	0,497	0,5	0,417	0,472	0,353
C4	0,474	0,544	0,585	0,544	0,533	0,547
C5	0,547	0,305	0,471	0,623	0,555	0,588



**Tablo 6.** Tüm deneklerin planlanan günlerde alınan kan örneklerinde ki IL-1-ELİSA Test sonuçları

IL-1	0.GÜN	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
A1	0,73	0,559	0,515	0,745	0,615	0,767
A2	0,447	0,492	0,483	0,462	0,397	0,594
A3	0,53	0,639	0,576	0,591	0,571	0,554
B1	0,532	0,684	0,62	0,722	0,62	0,649
B2	0,676	0,611	0,472	0,598	0,727	0,718
B3	0,647	0,622	0,578	0,693	0,477	0,557
B4	0,64	0,644	0,695	0,743	0,706	0,809
B5	0,597	0,675	0,687	0,652	1,062	0,663
C1	0,755	0,694	0,571	0,683	0,69	0,561
C2	0,776	0,733	0,864	1,075	0,645	0,698
C3	0,889	0,938	0,643	0,686	0,665	0,843
C4	0,688	0,749	0,861	0,73	0,784	0,915
C5	0,838	0,873	0,774	1,032	0,83	0,852

**Tablo 7.** Tüm deneklerin planlanan günlerde alınan kan örneklerinde ki PDGF-ELİSA Test sonuçları

PDGF	0..GÜN	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
A1	0,613	0,489	0,611	0,52	0,618	0,651
A2	0,494	0,491	0,467	0,361	0,372	0,51
A3	0,651	0,627	0,56	0,576	0,61	0,462
B1	1,179	0,772	0,687	0,597	0,601	0,757
B2	0,7	0,435	0,84	0,577	0,594	0,528
B3	0,585	0,671	0,613	0,524	0,551	0,583
B4	0,709	0,638	0,581	0,601	0,651	0,588
B5	0,623	0,581	0,66	0,594	0,571	0,617
C1	0,723	0,516	0,689	0,61	0,622	0,641
C2	0,667	0,7	0,683	0,542	0,644	0,774
C3	0,623	0,599	0,579	0,643	0,665	0,541
C4	0,619	0,732	0,541	0,417	0,702	0,65
C5	0,716	0,497	0,528	0,707	0,638	0,583

**Tablo 8.** Tüm deneklerin planlanan günlerde alınan kan örneklerinde ki TGF- $\beta$  ELİSA Test sonuçları

	0.GÜN	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
A1	0,348	0,227	0,237	0,268	0,282	0,257
A2	0,262	0,259	0,328	0,283	0,171	0,225
A3	0,277	0,286	0,313	0,304	0,327	0,314
TGF- $\beta$						
B1	0,27	0,288	0,294	0,287	0,304	0,32
B2	0,348	0,334	0,259	0,257	0,315	0,311
B3	0,27	0,338	0,346	0,296	0,232	0,331
B4	0,37	0,353	0,305	0,308	0,336	0,308
B5	0,252	0,284	0,322	0,328	0,309	0,329
C1	0,411	0,301	0,239	0,299	0,287	0,325
C2	0,308	0,323	0,365	0,312	0,258	0,309
C3	0,328	0,319	0,314	0,313	0,331	0,31
C4	0,292	0,309	0,343	0,304	0,303	0,327
C5	0,33	0,326	0,298	0,274	0,311	0,327

**Tablo 9.** Tüm deneklerin planlanan günlerde alınan kan örneklerinde ki TNF- $\alpha$  ELİSA Test sonuçları

TNF- $\alpha$	0.GÜN	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
A1	0,434	0,323	0,57	0,415	0,619	0,082
A2	0,34	0,361	0,387	0,446	0,387	0,538
A3	0,535	0,711	0,33	0,487	0,586	0,421
B1	0,432	0,593	0,67	0,524	0,421	0,411
B2	0,597	0,455	0,473	0,408	0,576	0,621
B3	0,478	0,421	0,87	0,502	0,447	0,398
B4	0,622	0,651	0,424	0,671	1,256	0,543
B5	0,535	0,555	0,654	0,576	0,48	0,493
C1	0,608	0,632	0,527	0,482	0,675	0,7
C2	0,447	0,508	0,731	0,562	0,446	0,698
C3	0,601	0,565	0,538	0,667	0,624	0,6
C4	0,489	0,717	0,638	0,577	0,631	0,6
C5	0,607	0,637	0,431	0,589	0,578	0,567

#### 4.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve SPSS versiyon 16 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows), programı kullanılarak istatistiksel sonuçlar elde edildi. Gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılması için Mann Whitney U ve oranların karşılaştırılması için Ki-kare testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

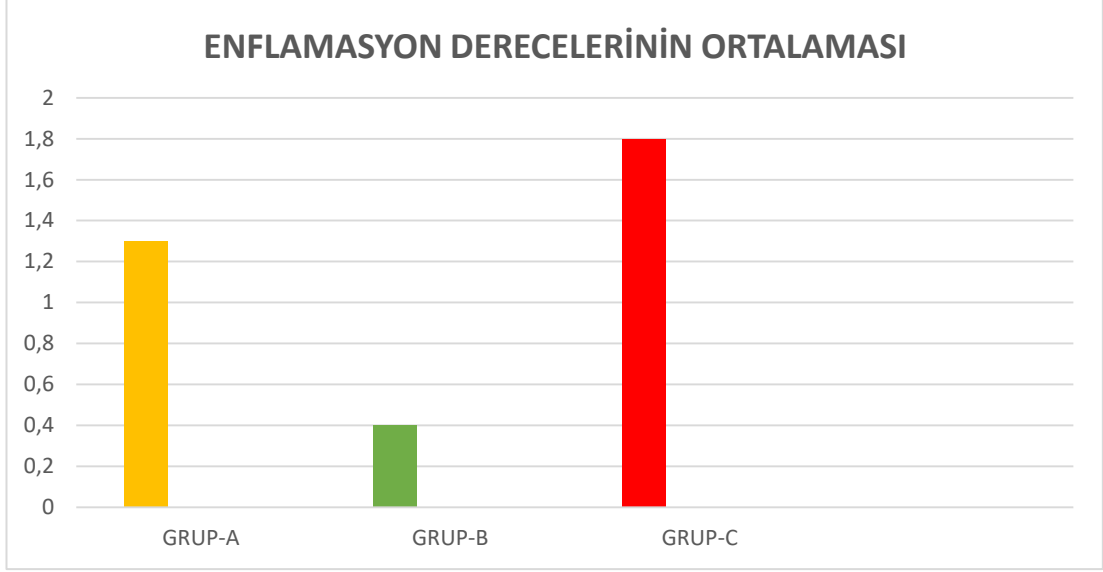
**Tablo 10.** Grupların Fibrozis ve İnflamasyon Açısından Değerlendirilmesi

Grup	İnflamasyon	Fibrozis
Grup A	1 (1-1,5)	3 (3-3)
Grup B	<b>0 (0-1)</b>	3 (3-3)
Grup C	<b>2 (1-2)</b>	3 (2,5-3)
p değeri	<b>0,037</b>	0,449

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25-75 persentil değerleri) olarak sunulmuştur.

Gruplar arası karşılaştırmada, inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Grupların ikili karşılaştırmasında, istatistiksel anlamlı farkın grup B ve C arasında olduğu sonucuna ulaşıldı.

Grupların fibrozis değerleri ise benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).



**Grafik 1.** Grup-A: Shame grup, Grup-B: Oral pirfenidon uygulaması verilen grup, Grup-C: İntraüretal pirfenidon uygulaması

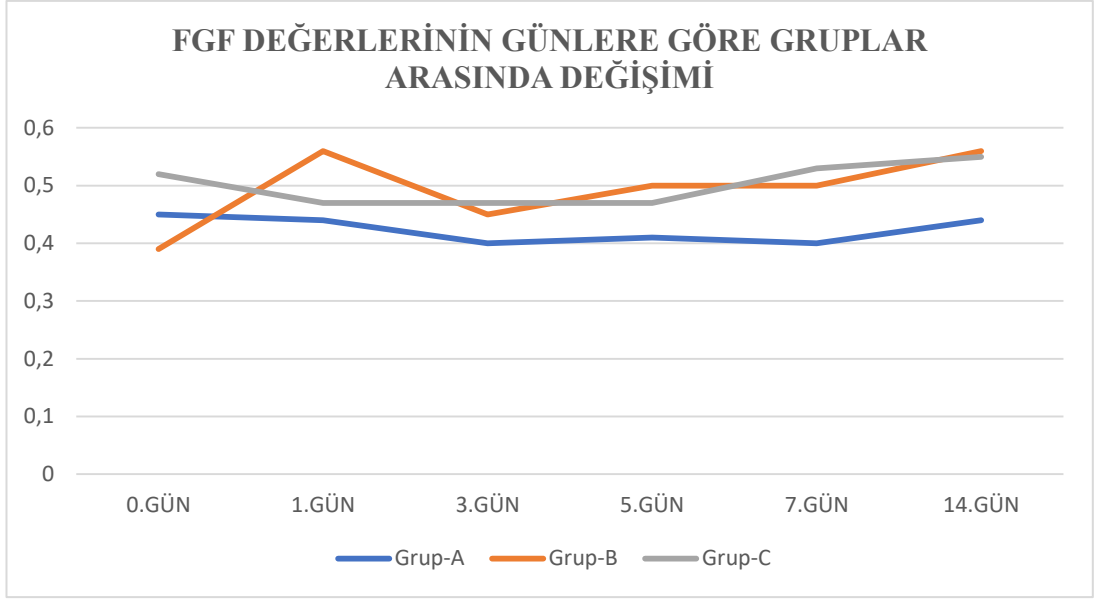
**Tablo 11.** Grupların FGF Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Grup A	Grup B	Grup C	p değeri <sup>1</sup>
FGF 0. gün	0,45 (0,41-0,55)	0,39 (0,35-0,49)	0,52 (0,52-0,53)	0,344
FGF 1. gün	0,44 (0,33-0,45)	0,56 (0,49-0,71)	0,47 (0,31-0,50)	0,121
FGF 3. gün	0,40 (0,39-0,43)	0,45 (0,42-0,58)	0,47 (0,40-0,50)	0,469
FGF 5. gün	0,41 (0,36-0,44)	0,50 (0,39-0,51)	0,47 (0,43-0,54)	0,380
FGF 7. gün	0,40 (0,37-0,44)	0,50 (0,44-0,54)	0,53 (0,47-0,53)	0,353
FGF 14. gün	0,44 (0,39-0,47)	0,56 (0,46-0,63)	0,55 (0,50-0,56)	0,290
p değeri <sup>2</sup>	0,461	0,188	0,417	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25-75 persentil değerleri) olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> Gruplar arası karşılaştırma, <sup>2</sup> Grup içi karşılaştırma

Grupların FGF değerleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arasında ya da grup içi anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11).



**Grafik 2.** FGF değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi, Grup-A: Sham (üretral darlık, ilaç verilmeyen), Grup-B: üretral darlık + oral pirfenidon uygulaması, Grup-C: üretral darlık + intraüretral pirfenidon uygulaması

**Tablo 12.** Grupların IL-1 Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Grup A	Grup B	Grup C	p değeri <sup>1</sup>
IL-1 0. gün	0,53 (0,49-0,63)	0,64 (0,60-0,65)	0,78 (0,76-0,84)	<b>0,020</b>
IL-1 1. gün	0,56 (0,53-0,60)	0,64 (0,62-0,68)	0,75 (0,73-0,87)	<b>0,008</b>
IL-1 3. gün	0,52 (0,50-0,55)	0,62 (0,58-0,69)	0,77 (0,64-0,86)	0,085
IL-1 5. gün	0,59 (0,53-0,67)	0,69 (0,65-0,72)	0,73 (0,69-1,03)	0,284
IL-1 7. gün	0,57 (0,48-0,59)	0,71 (0,62-0,73)	0,69 (0,67-0,78)	0,082
IL-1 14. gün	0,59 (0,57-0,68)	0,66 (0,65-0,72)	0,84 (0,70-0,85)	0,237
p değeri <sup>2</sup>	0,437	0,477	0,556	

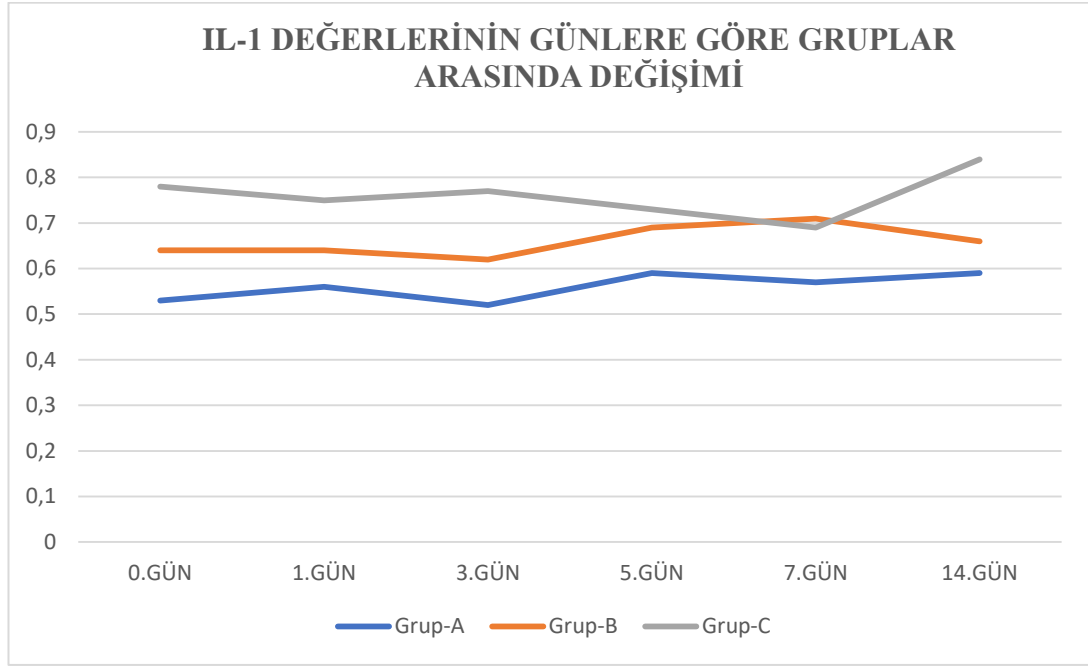
Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25-75 persentil değerleri) olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> Gruplar arası karşılaştırma, <sup>2</sup> Grup içi karşılaştırma

Gruplar arası karşılaştırmada, IL-1 0. ve 1. gün değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Grupların ikili karşılaştırmasında, IL-1 0. gün değerlerindeki istatistiksel anlamlı farkın grup B ve C arasında olduğu sonucuna ulaşılırken 1. gündeki farklılık grup C'den kaynaklanmaktadır (Grup A-C ve Grup B-C karşılaştırmaları p<0,05).

Grup içi değişimlerde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).



**Grafik 3.** IL-1 değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi, Grup-A: Sham(üretal darlık, ilaç verilmeyen), Grup-B: üretal darlık + oral pifrenidon uygulaması, Grup-C: üretal darlık + intraüretal pifrenidon uygulaması

**Tablo 13.** Grupların PDGF Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Grup A	Grup B	Grup C	p değeri <sup>1</sup>
PDGF 0. gün	0,61 (0,55-0,63)	0,70 (0,62-0,71)	0,67 (0,62-0,72)	1,000
PDGF 1. gün	0,49 (0,49-0,56)	0,64 (0,58-0,67)	0,60 (0,52-0,70)	0,917
PDGF 3. gün	0,56 (0,51-0,59)	0,66 (0,61-0,69)	0,58 (0,54-0,68)	0,251
PDGF 5. gün	0,52 (0,44-0,55)	0,59 (0,58-0,60)	0,61 (0,54-0,64)	0,465
PDGF 7. gün	0,61 (0,49-0,61)	0,59 (0,57-0,60)	0,64 (0,64-0,67)	<b>0,045</b>
PDGF 14. gün	0,51 (0,49-0,58)	0,59 (0,58-0,62)	0,64 (0,58-0,65)	0,530
p değeri <sup>2</sup>	0,315	0,386	0,104	

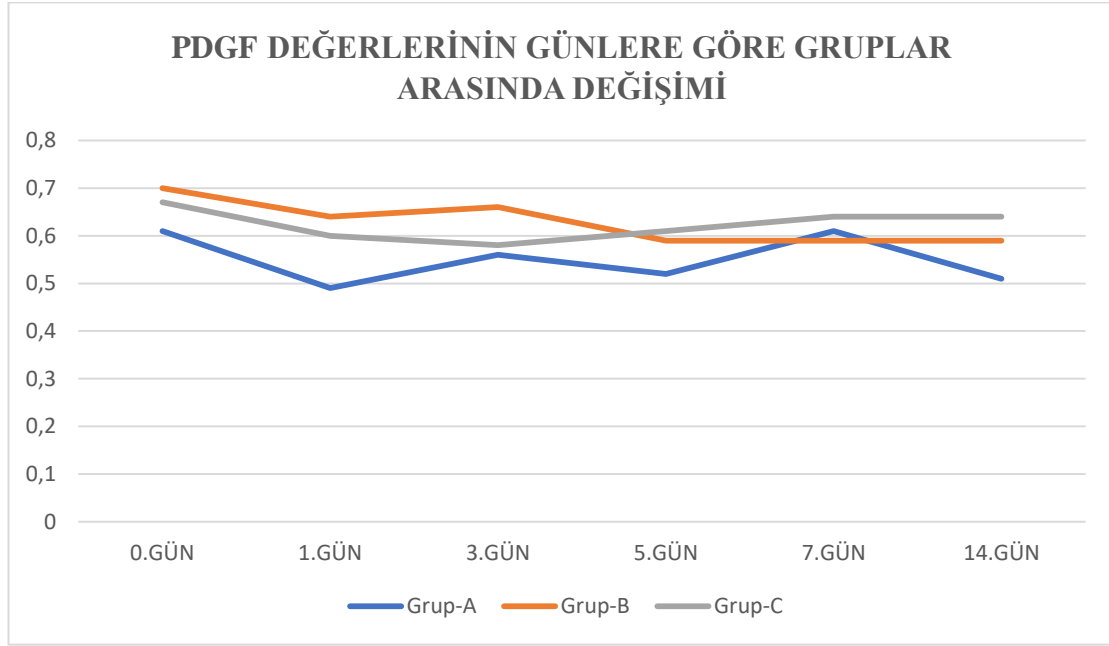
Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25-75 persentil değerleri) olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> Gruplar arası karşılaştırma, <sup>2</sup> Grup içi karşılaştırma

Gruplar arası karşılaştırmada, PDGF 7. gün değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Grupların ikili karşılaştırmasında, istatistiksel anlamlı farkın grup C'den kaynaklandığı saptandı (Grup A-C ve Grup B-C karşılaştırmaları  $p < 0,05$ ).

Grup içi değişimlerde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13)



**Grafik 4.** PDGF değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi, Grup-A: Sham(üretral darlık, ilaç verilmeyen), Grup-B: üretral darlık + oral pirfenidon uygulaması, Grup-C: üretral darlık + intraüretral pirfenidon uygulaması

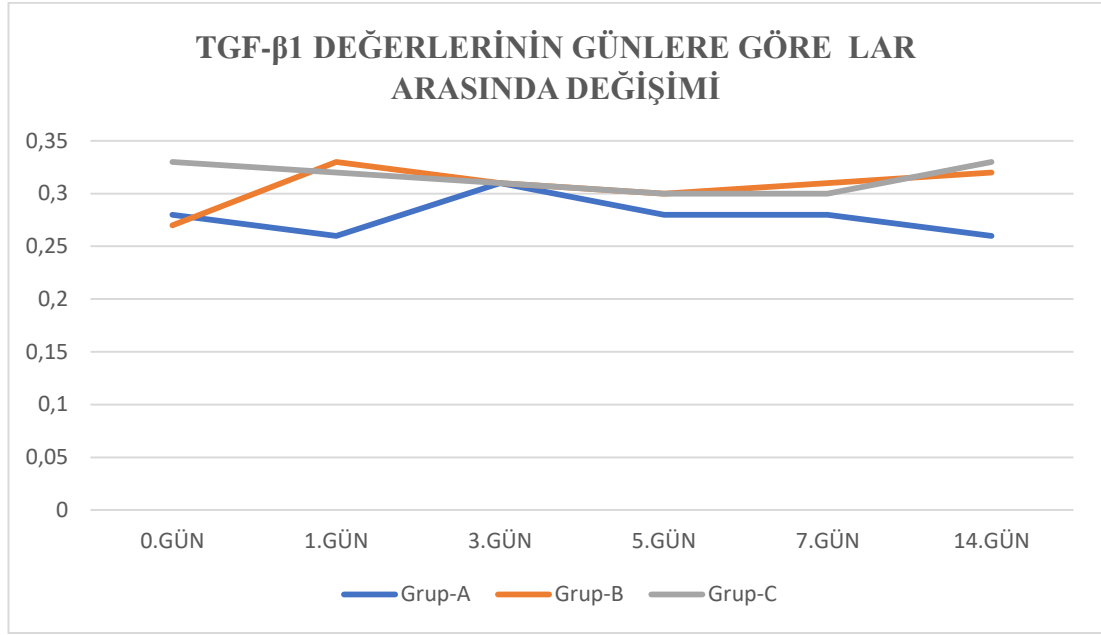
**Tablo 14.** Grupların TGF- $\beta$ 1 Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Grup A	Grup B	Grup C	p değeri <sup>1</sup>
TGF- $\beta$ 1 0. gün	0,28 (0,27-0,31)	0,27 (0,27-0,35)	0,33 (0,31-0,33)	0,500
TGF- $\beta$ 1 1. gün	0,26 (0,24-0,27)	0,33 (0,29-0,34)	0,32 (0,31-0,32)	0,058
TGF- $\beta$ 1 3. gün	0,31 (0,28-0,32)	0,31 (0,29-0,32)	0,31 (0,30-0,34)	0,810
TGF- $\beta$ 1 5. gün	0,28 (0,28-0,29)	0,30 (0,29-0,31)	0,30 (0,30-0,31)	0,475
TGF- $\beta$ 1 7. gün	0,28 (0,23-0,30)	0,31 (0,30-0,32)	0,30 (0,29-0,31)	0,644
TGF- $\beta$ 1 14. gün	0,26 (0,24-0,29)	0,32 (0,31-0,33)	0,33 (0,31-0,33)	0,172
p değeri <sup>2</sup>	0,658	0,637	0,467	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25-75 persentil değerleri) olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> Gruplar arası karşılaştırma, <sup>2</sup> Grup içi karşılaştırma

Grupların TGF- $\beta$ 1 değerleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arasında ya da grup içi anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14).



**Grafik 5.** TGF- $\beta$ 1 değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi, Grup-A: Sham(üretral darlık, ilaç verilmeyen), Grup-B: üretral darlık + oral pifrenidon uygulaması, Grup-C: üretral darlık + intraüretral pifrenidon uygulaması

**Tablo 15.** Grupların TNF Alfa Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Grup A	Grup B	Grup C	p değeri <sup>1</sup>
TNF Alfa 0. gün	0,43 (0,39-0,48)	0,54 (0,48-0,60)	0,60 (0,49-0,61)	0,239
TNF Alfa 1. gün	0,36 (0,34-0,54)	0,56 (0,46-0,59)	0,63 (0,57-0,64)	0,372
TNF Alfa 3. gün	0,39 (0,36-0,48)	0,65 (0,47-0,67)	0,54 (0,53-0,64)	0,227
TNF Alfa 5. gün	0,45 (0,43-0,47)	0,52 (0,50-0,58)	0,58 (0,56-0,59)	0,136
TNF Alfa 7. gün	0,59 (0,49-0,60)	0,48 (0,45-0,58)	0,62 (0,58-0,63)	0,504
TNF Alfa 14. gün	0,42 (0,25-0,48)	0,49 (0,41-0,54)	0,60 (0,60-0,70)	<b>0,036</b>
p değeri <sup>2</sup>	0,658	0,574	0,600	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25-75 persentil değerleri) olarak sunulmuştur.

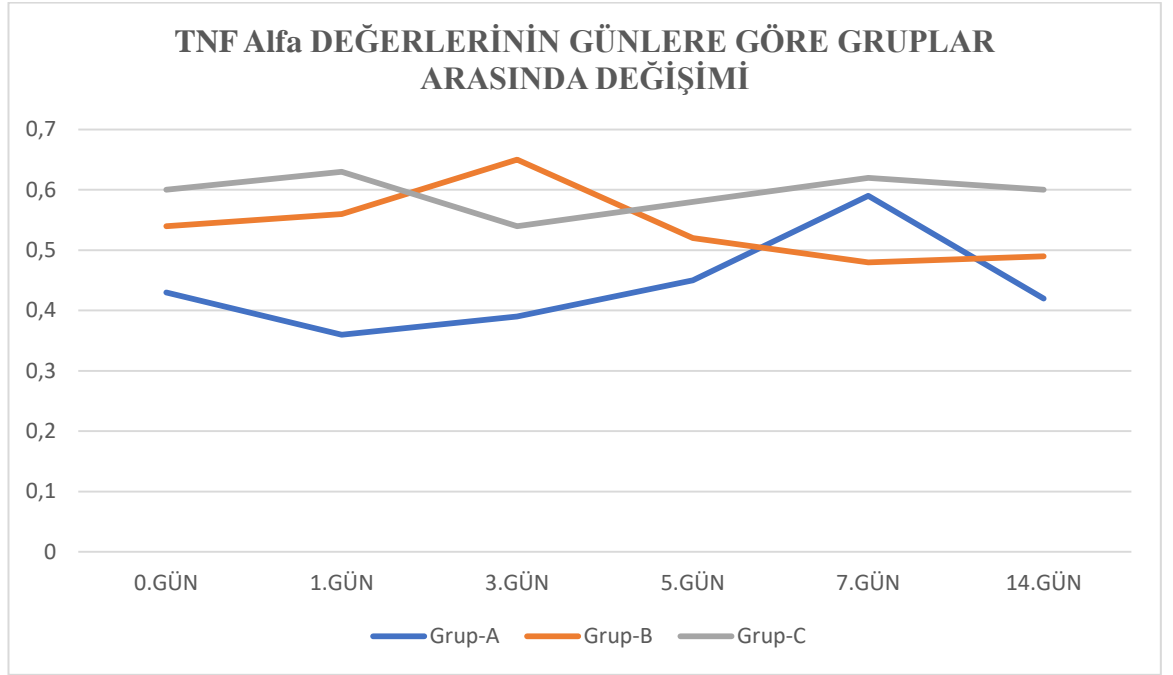


<sup>1</sup> Gruplar arası karşılaştırma, <sup>2</sup> Grup içi karşılaştırma

Gruplar arası karşılaştırmada, TNF Alfa 14. gün değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Grupların ikili karşılaştırmasında, istatistiksel anlamlı farkın grup C'den kaynaklandığı saptandı (Grup A-C ve Grup B-C karşılaştırmaları  $p < 0,05$ ).

Grup içi değişimlerde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı - (Tablo 15).



**Grafik 6.** TNF Alfa değerlerinin günlere göre gruplar arasında değişimi, Grup-A: Sham(üretal darlık, ilaç verilmeyen), Grup-B: üretal darlık + oral pifrenidon uygulaması, Grup-C: üretal darlık + intraüretal pifrenidon uygulaması

## TARTIŞMA

Üretra darlığı korpus spongiosumun subepitelyal skarlaşmasıdır. Enflamatuvar, travmatik, iyatrojenik nedenlere bağlı veya idiyopatik olabilir. Üretra lümenini giderek daraltan progresif bir süreçtir(11). Darlık; nedeni, yeri, uzunluğu ve ağırlığına gibi etmenlere bağlı olarak farklı cerrahi girişimlerle düzeltilmeye çalışılır. Üretra darlığının doğal seyri çok iyi bilinmemektedir, ancak iyi bilinen yönü darlığın tekrarlama özelliğinin fazla olmasıdır. O nedenle farklı tedavi alternatiflerinin araştırılması çabaları artarak sürmektedir.

Fibrozis oluşumu üretral darlık oluşumunda anahtar rol oynamaktadır ve aşırı kollajen sentezi ve ekstrasellüler matrikste oluşan değişiklikler sonucu gelişmektedir. Çeşitli derecelerde gelişen spongiyofibrozis üretranın kompliyansını azaltır ve üretral lümenin daralmasına neden olur (1). Artan miyofibroblastlar kollojen sentezinde aşırı artışa neden olmakta ve erken dönemde fibrozis oluşumunu sağlamaktadır.

Üretra darlığı modellerinde fibrozisi önlemek için çeşitli antifibrotik etkinliği olan ajanlar kullanılarak yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Halofuginon (185), mitomisin C (3), botulinum toksin A (4), somatostatin analogu (5), glukokortikoid (6) ve plateletten zengin plazma (186) ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Pirfenidon (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridon) modifiye edilmiş bir fenil piridon içeren oral olarak aktif küçük bir moleküldür Pirfenidon antiinflamatuvar, antioksidan ve hepsinden önemlisi antifibrotik özellikleri birleştirdiği gösterilmiştir. Preklinik olarak, bu molekül hem anti-inflamatuvar hem de anti-fibrotik aktiviteler göstermektedir. Bileşik, moleküler hedefi açıklanmamış olmasına rağmen, çeşitli hayvan ve hücre bazlı modellerde iyi belgelenmiş antifibrotik ve anti-inflamatuvar aktiviteler sergiler. Pirfenidon başlangıçta hayvan modellerinde anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olarak tanımlanmış ve bir anti-inflamatuvar ilaç olarak kullanım için değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, pirfenidon ile tedavi edilen hayvanlarda antifibrotik etkilerin beklenmedik şekilde tanımlanması, bileşiğe olan ilgiyi yeniden tanımladı. Daha sonra, pirfenidonun akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek fibrozu dahil olmak üzere çok sayıda çalışmada fibrozu azalttığı gösterilmiştir.

Üretra darlığı modellerinde fibrozisi önlemede Pirfenidon etken maddesinin klinik uygulamada kullanımı ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Biz de bu çalışmada pirfenidon'un antifibrotik ve antienflamatuvar etkisinden faydalanarak üretral fibrosiz ve inflamasyon da rol alan biyobelirteçler üzerinde ki etkisini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda Histopatolojik incelemede deneklerde üretral hasar sonrası oral pirfenidon tedavisi ile üretral hasar sonrası inflamasyon azalmaktadır. Oral pirfenidon tedavisi verilen grup ile intraüretral pirfenidon tedavisi alan grup karşılaştırıldığında oral pirfenidon tedavisi alan tavşanlarda inflamasyon önleme açısından daha etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca üretral hasar oluşturulan deneklerde oral pirfenidon tedavisinin herhangi bir tedavi verilmeyen deneklere karşı inflamasyonu engellemede daha etkili olduğu saptanmıştır. Üretral hasar uygulanıp tedavi verilmeyen grup ile üretral hasar sonrası intraüretral pirfenidon tedavisi verilen grup arasında inflamasyon açısından anlamlı farklılık yoktur.

Pirfenidon, antifibrotik etkisi ile sıçanlarda trakea (sistemik tedavi uygulanması) ve özefagus (lokal tedavi uygulanması) gibi organların striktürünü engellemede etkin olduğu çalışmalar mevcuttur (187,188). Aynı zamanda Oral pirfenidon tedavisi ile renal fibrozis ve kronik prostatit açısından sıçan deneylerinde kullanılmış ve fibrozisi önlemede başarılı olmuştur (189,190). Çalışmamızda da, bu çıkarımlara paralel olarak tavşanlara verilen oral ve intraüretral pirfenidonun spongiyofibrozisi azaltmasını amaçladık. Ancak Denek gruplarının fibrozis değerleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Üretral hasarlı, üretral hasar + oral pirfenidon tedavisi alan ve üretral hasar + intraüretral pirfenidon tedavisi alan tavşanlar arasında fibrozis açısından farklılık yoktur.

Çalışmamızda pirfenidon tedavisi spongiyofibrozisi engelleme açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştır. Bu duruma örneklem büyüklüğünün yetersizliği yol açmış olabilir. Ayrıca, takip süremiz, tavşan üretral hasar modeli açısından literatürde ki çalışmalarla benzerlik gösterebilir, oral pirfenidon tedavisinin pulmoner fibrozis, renal fibrozis ve siroz üzerine etkilerini gösteren çalışmalardan daha kısadır. Bunun yanı sıra, örneklem sayımızın düşük olması sebebiyle doku örneklemesi tek seferde yapılmıştır. Bu sebeplerden dolayı, diğer

çalışmalarla uyumsuz şekilde oral ve intraüretral pirfenidon tedavisinin spongiyofibrozis üzerine etkisini yeterince belirleyememiş olabiliriz.

Yara; bir dokunun bütünlüğündeki herhangi bir nedenle oluşan bozulmadır. Üretra darlığı da hangi nedenle olursa olsun bir üretral yaralanma sonucu oluşmaktadır. Bozulmuş Yara iyileşmesinin sonucu oluşan fibrozis dokudaki hasarı oluşturmaktadır. Bu süreci anlamak için yara iyileşme sürecini de iyi anlamak gerekmektedir. Klasik olarak yara iyileşme süreci 4 fazdan oluşmaktadır.

1- Hemostaz evresi: Yaranın oluşmasıyla başlayan kanamanın durdurulduğu aşamadır. Vazokonstrüksiyon, trombosit tıkaçı, pıhtılaşma ve fibröz organizasyonu görülür. bu evrede asıl rolü trombositler ele alır ve salgıladıkları kemokin, büyüme faktörleri ve diğer moleküller ile yara iyileşme sürecinin başlatılması ve devamlılığını sağlar. Trombositlerden bu evrede başlıca maddeler; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta (TGF  $\alpha\beta$ ), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) dür.

2- İnflamasyon evresi: İlk 24 saat içinde nötrofiller görülür ve mikroorganizmaları ve yabancı cisimleri yara bölgesinden uzaklaştırır. 3 gün yerini monosit ve makrofajlara bırakır. Nötrofil granüllerinden jelatinaz, kollejenaz, elastaz gibi proteazlar salgılanır.

Kollajen, TGF- $\beta$ , tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), PDGF, lökotrien B4 (LTB4) ve platelet faktörü IV (PF-IV) monositler için en güçlü kemotaktik maddelerdir. Makrofajlar; yara iyileşmesinde biyokimyasal ve hücrel olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgılar

Makrofaj kaynaklı sitokinler yeniden damarlanma, fibroblast göçü, çoğalması, kollajen üretimi ve yara kontraksiyonu ile ilişkilidir

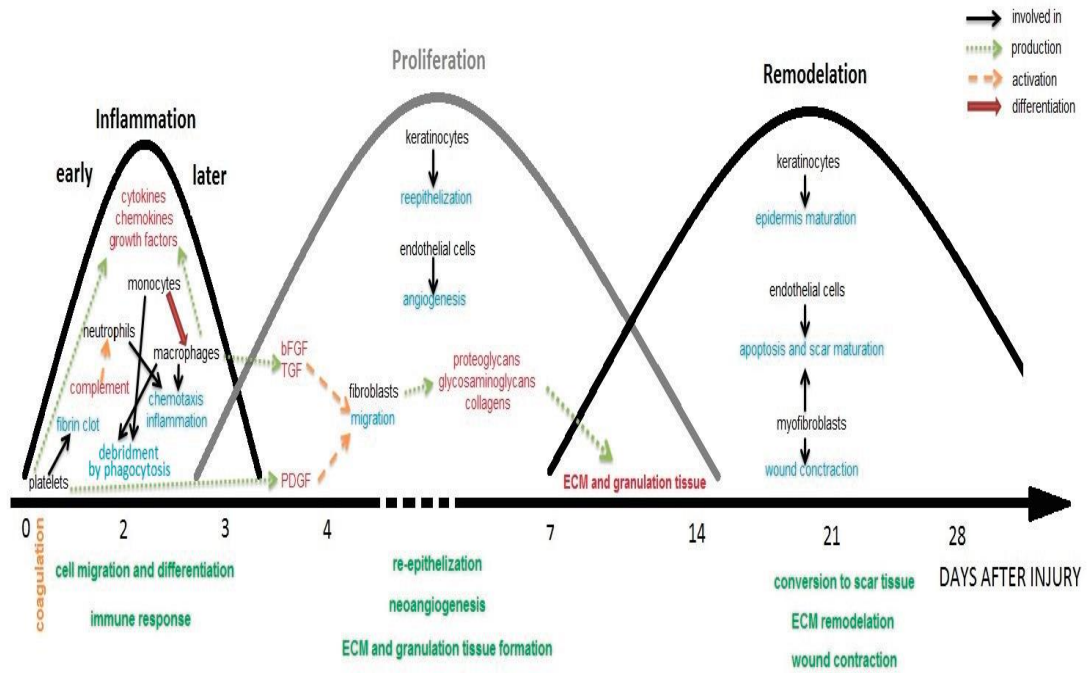
- TGF- $\beta$ ,
- insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I),
- FGF-2,
- PDGF,

- TNF- $\alpha$ ,
- IL-1

3- Proliferasyon evresi: Yaralanmadan sonraki 3-5. günlerde, nekrotik doku, kan pıhtısı, yabancı cisim ve enfeksiyonun ortadan kalktığı, yaklaşık 2 hafta kadar devam eden evredir. Fibroblast göçü, kollajen sentezi, anjiogenez ve granülasyon dokusu oluşur. İnflamatuar hücrelerden ve ekstrasellüler fragmentlerden salgılanan IL-1, TNF- $\alpha$ , PDGF, EGF, FGF özellikle TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2 fibroblastların yara bölgesine göçünü, çoğalmasını ve kollajen üretimini stimüle eder. İnflamatuar hücrelerden ve ekstrasellüler fragmentlerden salgılanan IL-1, TNF- $\alpha$ , PDGF, EGF, FGF özellikle TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2 fibroblastların yara bölgesine göçünü, çoğalmasını ve kollajen üretimini stimüle eder. Fibroblastlar 2. haftada yara kontraksiyonunda görev almak üzere miyofibroblastlara dönüşür. Kollajen oluşumu yara iyileşmesinin 4-5. günlerinde başlamaktadır. Granülasyon dokusunun gelişimi yara iyileşmesinin en belirgin göstergesidir. Yara oluşumunun yaklaşık 6. gününde yara dudakları arasındaki fibroblastlar, kollajen lifler ve kapıllarlar yara yüzeyine paralel bir durum alarak yara dudaklarını birbirine bağlar.

4- Remodeling evresi: 1-2 yıl veya daha uzun süre alabilir. Bu evrede kollajen sentez ve yıkımı bir denge noktasına ulaşır. TNF- $\alpha$ ,  $\gamma$ -interferon ve kollajenin kendisi sentezini baskılar. Kollajen yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinaz (MMP) enzimidir. MMP yarada fibroblast, makrofaj ve nötrofiller tarafından üretilir.

Yara iyileşme süreci basamaklarının herhangi birinde oluşan anormallik sonuçta kötü veya bozuk iyileşmeye neden olmaktadır. Biz de çalışmamızda yara iyileşme mekanizmalarında rol alan biyobelirteçleri çalışmayı amaçladık.



Şekil 33. Yara iyileşme süreci ve rol oynayan maddeler şematize edilmiştir.

Phase	Process	Involved molecules that can be used as markers
Inflammatory	Inflammation	IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, NF-κB, Nrf2, MMP-2, HGF, PDGF, TGF-β, TNF-α
	Cell migration	EGF, HGF, KGFs, NF-κB, NGF
	Cell differentiation	IL-10, EGF, FGFs, TGF-β
	Immune response	IL-10, IL-10, IL-27, PDGF, TGF-β, G-CSF, TNF-α
Proliferative	Proliferation	IL-1, IL-10, EGF, FGFs, IGF-1, KGFs, NF-κB, NGF, PDGF, TGF-α, TGF-β, G-CSF, GM-CSF, TNF-α
	Reepithelization	IL-1, IL-6, EGF, FGFs, HGF, NF-κB, PDGF, TGF-α, TGF-β1
	Angiogenesis	IL-1, IL-6, MMP-2, FGFs, HGF, TGF-β, VEGF
	ECM tissue formation	IL-4, IL-27, IGF-1, PDGF, TGF-β
	Granulation tissue formation	EGF, FGFs, HGF, TGF-α, TGF-β
Remodeling	ECM remodelation	IL-1, IL-6, MMPs, TIMPs, PDGF, TGF-β
	Wound contraction	IL-8, IL-10, FGFs, NGF, TGF-β
	Scaring (fibrosis)	MMP-2, MMP-9, TIMP-1

Şekil 34. yara iyileşme sürecinde rol oynayan biyobelirteçler

Pirfenidon, TGF-β1 protein üretimini ve mRNA ekspresyonunu azaltarak TGF-β1'i ve aşağı akış yollarını etkiler. Aynı zamanda İn-vitro ortamda pirfenidon

makrofajların TEBF- $\beta$ 1 sekresyonunu ve fibroblastların skar oluşumunu sınırlamaktadır (191). PFD, TGF- $\beta$ 1 ve TNF-a'yı baskılayarak hücreler arası adezyon molekülü-1'i aşağı doğru düzenleyebilir, bu da lenfositler ve fibroblastlar arasında hücre-hücre etkileşimine neden olur ve böylece diğer dokulardaki aktivasyonu önler (116). Çalışmamızda TGF- $\beta$  düzeyinde gruplar arasında ya da grup içi istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Pirfenidonun TGF- $\beta$  üzerine etkisinin istatistiksel anlamlılığa ulaşamaması denek sayısının az, takip süresinin kısa olması ve buna bağlı olarak çoklu örnekleminin yapılamaması olabilir.

Pirfenidon, FGF (fibroblast büyüme faktörü) gibi ek büyüme faktörlerini düzenler. Çalışmamızda Grupların FGF değerleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arasında ya da grup içi anlamlı farklılık saptanmadı. Pirfenidonun FGF üzerine etkisinin istatistiksel anlamlılığa ulaşamaması denek sayısının az, takip süresinin kısa olması ve buna bağlı olarak çoklu örnekleminin yapılamaması olabilir.

PDGF, yara iyileşmesinin inflamasyon evresinde reaktif oksijen türlerinin üretimini, nötrofillerin ve makrofajların kemotaksisini uyarır. PDGF, Proliferasyon evresinde fibroblast proliferasyonunu artırıp ECM üretimini uyarır ve aynı zamanda yara iyileşmesi sırasında anjiyogenezi arttırır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, yara iyileşmesinin yeniden şekillendirme aşamasında matris metalloproteinazlarını yukarı düzenleyerek doku yeniden şekillenmesine katkıda bulunur. PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) PDGF, deneysel fibroz modellerinde yukarı doğru düzenlenen bir fibroblast mitojendir. Çalışmamızda PDGF'nin bu özelliklerinden faydalanarak deneklerin kan PDGF düzeylerine yer verdik. PDGF değerleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arasında ya da grup içi anlamlı farklılık saptanmadı.

IL-1 tipi sitokinlerin ana işlevi, hasarlı hücrelerden salınan hasar veya tehlikeyle ilişkili moleküler desenler (ürük asit kristalleri veya adenzin 5'-trifosfat gibi) tarafından doku hasarına yanıt olarak oluşan proinflamatuvar reaksiyonları kontrol etmektir. Makrofajlar ve monositler IL-1'in başlıca kaynağıdır, ancak epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere birçok başka hücre tipi de IL-1 üretebilir. PFD'nin IL-1 (122) gibi inflamatuvar sinyal bileşenlerini baskıladığını göstermektedir (126). ayrıca PFD'nin insan bronş epitel hücre hattında silika kaynaklı

olgun IL-1'nin protein ekspresyonunu inhibe ettiğini (128) gösterdi. Bizde çalışmamızda bu etkilerden faydalanarak deneklerde IL-1 serum düzeylerini çalıştık. Çalışmamızda, IL-1 değerleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arasında ya da grup içi anlamlı farklılık saptanmadı.

Aktive edilmiş makrofajlar, bağışıklık tepkilerini başlatan ve doku onarımını destekleyen bir dizi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin üretir (103). Bu bağlamda PFD, IL-1, TNF-alfa ve TGF- $\beta$ 1 gibi makrofajların yönlendirdiği sitokinleri baskılayarak fibrozisi zayıflatır. PFD'nin, fibrozis modellerinde (98) ve Lipopolisakkarit (LPS) ile stimülasyondan sonra (115) biyoaktif ve hücreyle ilişkili TNF-a düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. PFD, TGF- $\beta$ 1 ve TNF-alfa'yı baskılayarak hücreler arası adezyon molekülü-1'i aşağı doğru düzenleyebilir, bu da lenfositler ve fibroblastlar arasında hücre-hücre etkileşimine neden olur ve böylece diğer dokulardaki aktivasyonu önler (116). PFD'nin, matris yeniden modellemesinde TNF-a aktivitelerini baskılama yeteneği de rapor edilmiştir (98). Biz de çalışmamızda bu etkilerden faydalanarak deneklerde TNF-alfa serum düzeylerini çalıştık. Çalışmamızda TNF-alfa değerleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arasında ya da grup içi anlamlı farklılık saptanmadı.



## SONUÇ

Anti-enflamatuar ve antifibrotik etkileriyle bilinen pirfenidon, mevcut sınırlı medikal tedavi seçenekleri bulunan üretral fibrozisin yönetiminde yeni umutlar sunmaktadır. Ancak klinik çalışmalar küçük ve sıklıkla kontrolsüzdür, farklı biyobelirteçler, ilaç uygulama yolları ve takip sürelerini kapsamaktadır.

Pirfenidon'un üretral darlık da terapötik rolünü daha iyi anlamak için önemli araştırmalar gerekmektedir. Kronik fibrotik hastalıkların tedavisi sınırlıdır ve yalnızca kısmen başarılıdır. Üretral yaralanma sonrası pirfenidonun fibroze etkisi üzerine yaptığımız çalışmamızda oral pirfenidon tedavisi ve intraüretral pirfenidon tedavisinin spongiyofibrosis üzerine etkisi olmazken, oral pirfenidon tedavisi üretral yaralanma sonrası inflamasyonu azaltmakta başarılı olmuş ve inflamasyon açısından bir negatif prediktör faktör olarak saptanmıştır.

Yara iyileşmesi, inflamasyon ve fibrosis oluşumunda görevli olan biyobelirteçler(Serum TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , PDGF ve FGF) oral pirfenidon tedavisi ve intraüretral pirfenidon tedavisi ile anlamlı değişim göstermemiştir. Bu da pirfenidon'un üretral darlık sonrası antienflamatuar ve antifibrotik etkisini desteklememektedir.

Bu çalışmada elde edilen mevcut veriler, bu antifibrotik ajanı daha iyi anlamak için ileri çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. Pirfenidon'un üretral darlık üzerindeki rolünü daha iyi tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Üretral darlığın ilerlemesini yavaşlatmak veya bir tedavi olarak kullanılma potansiyeli olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Brandes SB. Epidemiology, Etiology, Histology, Classification, and Economic Impact of Urethral Stricture Disease. In: Urethral Reconstructive Surgery [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 53–61. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-103-1\\_6](http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-103-1_6)
2. Jaidane M, Ali-El-Dein B, Ounaies A, Hafez AT, Mohsen T, Bazeed M. The use of halofuginone in limiting urethral stricture formation and recurrence: an experimental study in rabbits. *J Urol* [Internet]. 2003 Nov;170(5):2049–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532851>
3. Mazdak H, Meshki I, Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *Eur Urol* [Internet]. 2007 Apr;51(4):1089–92; discussion 1092. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157434>
4. Khera M, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin type A: a novel approach to the treatment of recurrent urethral strictures. *J Urol* [Internet]. 2004 Aug;172(2):574–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247734>
5. Andersen HL, Duch BU, Gregersen H, Nielsen JB, Ørskov H. The effect of the somatostatin analogue lanreotide on the prevention of urethral strictures in a rabbit model. *Urol Res* [Internet]. 2003 Mar;31(1):25–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12624660>
6. 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* [Internet]. 2005 Dec;66(6):1218–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360446>
7. Chong T, Fu D, Li H, Zhang H, Zhang P, Gan W, et al. Rapamycin inhibits formation of urethral stricture in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2011 Jul;338(1):47–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464336>
8. Esbriet-epar-product-information, en.pdf [Internet]. [a.yer 21 Mart 2022]. Erişim adresi: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_en.pdf).
9. Li Z, Huang X, Chen S, Zhang Z, Liang X, Li H, et al. [Pirfenidone alleviates urethral stricture following urethral injury in rats by suppressing TGF-β1 signaling and inflammatory response]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* [Internet]. 2022 Mar 20;42(3):411–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35426806>

10. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol* [Internet]. 2007 May;177(5):1667–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437780>
11. Lumen N, Hoebeke P, Willemsen P, De Troyer B, Pieters R, Oosterlinck W. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol* [Internet]. 2009 Sep;182(3):983–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616805>
12. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 May 1;171(9):1040–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665326>
13. Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Applications in Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2020;62(4):413–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31967851>
14. AYYILDIZ A, NUHOGLU B, GÜLERKAYA B, ÇAYDERE M, ÜSTÜN H, GERMIYANOGLU C, et al. Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. *Int J Urol* [Internet]. 2004 Dec 22;11(12):1122–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-2042.2004.00959.x>
15. Şahin C. uretra darlıklarına yaklaşım. uretra darlıklarına yaklaşım. 2016.
16. Al-Qudah HS, Santucci RA. Extended complications of urethroplasty. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2005;31(4):315–23; discussion 324-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137399>
17. 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* [Internet]. 2014 Mar;83(3 Suppl):S1-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210733>
18. Osman NI, Mangera A, Chapple CR. A systematic review of surgical techniques used in the treatment of female urethral stricture. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Dec;64(6):965–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937829>
19. Montorsi F, Salonia A, Centemero A, Guazzoni G, Nava L, Da Pozzo LF, et al. Vestibular flap urethroplasty for strictures of the female urethra. Impact on symptoms and flow patterns. *Urol Int* [Internet]. 2002;69(1):12–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12119432>

20. Alwaal A, Blaschko SD, McAninch JW, Breyer BN. Epidemiology of urethral strictures. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2014 Jun;3(2):209–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26813256>
21. Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology* [Internet]. 2013 Jan;81(1):191–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153951>
22. Malde S, Solomon E, Spilotros M, Mukhtar B, Pakzad M, Hamid R, et al. Female bladder outlet obstruction: Common symptoms masking an uncommon cause. *Low Urin Tract Symptoms* [Internet]. 2019 Jan;11(1):72–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28990728>
23. Santucci RA, Payne CK, Anger JT, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Office dilation of the female urethra: a quality of care problem in the field of urology. *J Urol* [Internet]. 2008 Nov;180(5):2068–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804232>
24. Stein DM, Thum DJ, Barbagli G, Kulkarni S, Sansalone S, Pardeshi A, et al. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location. *BJU Int* [Internet]. 2013 Oct;112(6):830–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253867>
25. Heyns CF, van der Merwe J, Basson J, van der Merwe A. Etiology of male urethral strictures-Evaluation of temporal changes at a single center, and review of the literature. *African J Urol* [Internet]. 2012 Mar;18(1):4–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1110570412000100>
26. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* [Internet]. 2000 Sep;86(4):459–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971272>
27. Regauer S. Immune dysregulation in lichen sclerosus. *Eur J Cell Biol* [Internet]. 2005 Mar;84(2–3):273–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15819407>
28. Falcone M, Garaffa G, Castiglione F, Ralph DJ. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. *Sex Med Rev* [Internet]. 2018 Apr;6(2):253–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874325>
29. Barratt RC, Bernard J, Mundy AR, Greenwell TJ. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2018 Mar;7(Suppl 1):S29–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29644168>
30. Tausch TJ, Cavalcanti AG, Soderdahl DW, Favorito L, Rabelo P, Morey AF. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive

- armamentarium. *J Urol* [Internet]. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1346–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706720>
31. Lazzeri M, Sansalone S, Guazzoni G, Barbagli G. Incidence, Causes, and Complications of Urethral Stricture Disease. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 2016 Jan;15(1):2–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569905615000652>
  32. Daneshgari F, Krugman M, Bahn A, Lee RS. Evidence-based multidisciplinary practice: improving the safety and standards of male bladder catheterization. *Medsurg Nurs* [Internet]. 2002 Oct;11(5):236–41, 246. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830746>
  33. Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology* [Internet]. 2005 Jun;65(6):1055–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15913734>
  34. Michielsen DPJ, Coomans D. Urethral strictures and bipolar transurethral resection in saline of the prostate: fact or fiction? *J Endourol* [Internet]. 2010 Aug;24(8):1333–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20583960>
  35. West C, Lawrence A. Female urethroplasty: contemporary thinking. *World J Urol* [Internet]. 2019 Apr;37(4):619–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30456711>
  36. Wood DN, Nethercliffe J, Andrich DE, Greenwell TJ, Mundy AR. Peritoneal and perineal anatomy and surgical approaches. *BJU Int* [Internet]. 2004 Sep;94(5):719–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329090>
  37. Terlecki RP, Steele MC, Valadez C, Morey AF. Grafts are unnecessary for proximal bulbar reconstruction. *J Urol* [Internet]. 2010 Dec;184(6):2395–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952000>
  38. John A, Kahokehr AA. Classification systems for anterior urethral stricture disease in men: a systematic review. *World J Urol* [Internet]. 2021 Mar;39(3):761–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32451616>
  39. Purohit RS, Golan R, Copeli F, Weinberger J, Benedon M, Mekel G, et al. Natural History of Low-stage Urethral Strictures. *Urology* [Internet]. 2017 Oct;108:180–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28552818>
  40. Palminteri E, Lumen N, Berdondini E, Di Pierro GB, Cucchiarale G, Tenti G, et al. Two-sided dorsal plus ventral oral graft bulbar urethroplasty: long-term results and predictive factors. *Urology* [Internet]. 2015 Apr;85(4):942–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817122>

41. Waterschoot M, Claeys W, Hoebeke P, Verla W, Waterloos M, Wirtz M, et al. Treatment of Urethral Strictures in Transmasculine Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Aug 30;10(17). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34501359>
42. Nuss GR, Granieri MA, Zhao LC, Thum DJ, Gonzalez CM. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: a disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes. *J Urol* [Internet]. 2012 Feb;187(2):559–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177165>
43. Bertrand LA, Warren GJ, Voelzke BB, Elliott SP, Myers JB, McClung CD, et al. Lower urinary tract pain and anterior urethral stricture disease: prevalence and effects of urethral reconstruction. *J Urol* [Internet]. 2015 Jan;193(1):184–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046621>
44. Anwar, M.S, Bashir S, Choudry Z., Akhtar SM. To find out the Incidence of Erectile Dysfunction among patients of Stricture Urethra. *Pak J Med Hlth Sci* [Internet]. 2018;12:746. Available from: [https://pjmhsonline.com/2018/april\\_june/pdf/746.pdf](https://pjmhsonline.com/2018/april_june/pdf/746.pdf)
45. Blaschko SD, Sanford MT, Cinman NM, McAninch JW, Breyer BN. De novo erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* [Internet]. 2013 Sep;112(5):655–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924424>
46. Potts BA, Belsante MJ, Peterson AC. Intraurethral Steroids are a Safe and Effective Treatment for Stricture Disease in Patients with Biopsy Proven Lichen Sclerosus. *J Urol* [Internet]. 2016 Jun;195(6):1790–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707511>
47. Anderson KM, Higuchi TT, Flynn BJ. Management of the devastated posterior urethra and bladder neck: refractory incontinence and stenosis. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2015 Feb;4(1):60–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816811>
48. Rosenbaum CM, Reiss CP, Borgmann H, Salem J, Fisch M, Huber J, et al. Management of Anterior Urethral Strictures in Adults: A Survey of Contemporary Practice in Germany. *Urol Int* [Internet]. 2017;99(1):43–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601862>
49. El-Ghar MA, Osman Y, Elbaz E, Refiae H, El-Diasty T. MR urethrogram versus combined retrograde urethrogram and sonourethrography in diagnosis of urethral stricture. *Eur J Radiol* [Internet]. 2010 Jun;74(3):e193-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608363>
50. Bugeja S, Andrich DE, Mundy AR. Fistulation into the Pubic Symphysis after Treatment of Prostate Cancer: An Important and Surgically Correctable

- Complication. *J Urol* [Internet]. 2016 Feb;195(2):391–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26301787>
51. Hofer MD, Zhao LC, Morey AF, Scott JF, Chang AJ, Brandes SB, et al. Outcomes after urethroplasty for radiotherapy induced bulbomembranous urethral stricture disease. *J Urol* [Internet]. 2014 May;191(5):1307–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333513>
  52. Harrison SCW, Lawrence WT, Morley R, Pearce I, Taylor J. British Association of Urological Surgeons' suprapubic catheter practice guidelines. *BJU Int* [Internet]. 2011 Jan;107(1):77–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054755>
  53. Ferguson GG, Bullock TL, Anderson RE, Blalock RE, Brandes SB. Minimally invasive methods for bulbar urethral strictures: a survey of members of the American Urological Association. *Urology* [Internet]. 2011 Sep;78(3):701–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762965>
  54. Das SK, Jana D, Ghosh B, Pal DK. A comparative study between the outcomes of visual internal urethrotomy for short segment anterior urethral strictures done under spinal anesthesia and local anesthesia. *Turkish J Urol* [Internet]. 2019 Nov;45(6):431–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31603417>
  55. Jacobs ME, de Kemp VF, Albersen M, de Kort LMO, de Graaf P. The use of local therapy in preventing urethral strictures: A systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(10):e0258256. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34614033>
  56. Zhang K, Qi E, Zhang Y, Sa Y, Fu Q. Efficacy and safety of local steroids for urethra strictures: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol* [Internet]. 2014 Aug;28(8):962–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24745607>
  57. Xu C, Zhu Z, Lin L, Lv T, Cai T, Lin J. Efficacy of Mitomycin C Combined with Direct Vision Internal Urethrotomy for Urethral Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* [Internet]. 2023;107(4):344–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34670219>
  58. Rezaei M, Badiei R, Badiei R. The effect of platelet-rich plasma injection on post-internal urethrotomy stricture recurrence. *World J Urol* [Internet]. 2019 Sep;37(9):1959–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30535714>
  59. Mangera A, Chapple C. Management of anterior urethral stricture: an evidence-based approach. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2010 Nov;20(6):453–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20827208>

60. Martins FE, Kulkarni SB, Joshi P, Warner J, Martins N. Management of Long-Segment and Panurethral Stricture Disease. *Adv Urol* [Internet]. 2015;2015:853914. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779259>
61. Barbagli G, Sansalone S, Djinovic R, Romano G, Lazzeri M. Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2012;38(3):307–16; discussion 316. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22765862>
62. Treiyer A, Anheuser P, Reisch B, Steffens J. [Treatment of urethral meatus stenosis due to Balanitis xerotic obliterans. Long term results using the meatoplasty of Malone]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2011 Sep;35(8):494–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514696>
63. Nilsen OJ, Holm HV, Ekerhult TO, Lindqvist K, Grabowska B, Persson B, et al. To Transect or Not Transect: Results from the Scandinavian Urethroplasty Study, A Multicentre Randomised Study of Bulbar Urethroplasty Comparing Excision and Primary Anastomosis Versus Buccal Mucosal Grafting. *Eur Urol* [Internet]. 2022 Apr;81(4):375–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35012771>
64. Chapman DW, Cotter K, Johnsen N V, Patel S, Kinnaird A, Erickson BA, et al. Nontransecting Techniques Reduce Sexual Dysfunction after Anastomotic Bulbar Urethroplasty: Results of a Multi-Institutional Comparative Analysis. *J Urol* [Internet]. 2019 Feb;201(2):364–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266331>
65. Barbagli G, De Stefani S, Annino F, De Carne C, Bianchi G. Muscle- and nerve-sparing bulbar urethroplasty: a new technique. *Eur Urol* [Internet]. 2008 Aug;54(2):335–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384930>
66. Kahokehr AA, Granieri MA, Webster GD, Peterson AC. A Critical Analysis of Bulbar Urethroplasty Stricture Recurrence: Characteristics and Management. *J Urol* [Internet]. 2018 Dec;200(6):1302–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012364>
67. Abouassaly R, Angermeier KW. Augmented anastomotic urethroplasty. *J Urol* [Internet]. 2007 Jun;177(6):2211–5; discussion 2215–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509322>
68. DeLong J, McCammon K, Capiel L, Rovegno A, Tonkin JB, Jordan G, et al. Augmented perineal urethroplasty using a dorsal buccal mucosal graft, bi-institutional study. *World J Urol* [Internet]. 2017 Aug;35(8):1285–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108798>
69. Lumen N, Beysens M, Van Praet C, Decaestecker K, Spinoit A-F, Hoebeke P, et al. Perineal urethroplasty: surgical and functional evaluation of two techniques.



- Biomed Res Int [Internet]. 2015;2015:365715. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789316>
70. Shapiro DD, Goodspeed DC, Bushman W. Urosymphyseal Fistulas Resulting From Endoscopic Treatment of Radiation-induced Posterior Urethral Strictures. *Urology* [Internet]. 2018 Apr;114:207–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305945>
  71. Farrell MR, Sherer BA, Levine LA. Visual Internal Urethrotomy With Intralesional Mitomycin C and Short-term Clean Intermittent Catheterization for the Management of Recurrent Urethral Strictures and Bladder Neck Contractures. *Urology* [Internet]. 2015 Jun;85(6):1494–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099892>
  72. Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int* [Internet]. 2011 Aug;108(3):310–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771241>
  73. Lumen N, Hoebeke P, Troyer B De, Ysebaert B, Oosterlinck W. Perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. *J Urol* [Internet]. 2009 Mar;181(3):1196–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152939>
  74. Koraitim MM. Complex pelvic fracture urethral distraction defects revisited. *Scand J Urol* [Internet]. 2014 Feb;48(1):84–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883274>
  75. Hong Y-K, Choi K-H, Lee Y-T, Lee S-R. Predictors for success of internal urethrotomy in patients with urethral contracture following perineal repair of pelvic fracture urethral injuries. *Injury* [Internet]. 2017 May;48(5):1035–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28259378>
  76. Romero-Maroto J, Verdú-Verdú L, Gómez-Pérez L, Pérez-Tomás C, Pacheco-Bru J-J, López-López A. Lateral-based Anterior Vaginal Wall Flap in the Treatment of Female Urethral Stricture: Efficacy and Safety. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Jan;73(1):123–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692474>
  77. Massey JA, Abrams PH. Obstructed voiding in the female. *Br J Urol* [Internet]. 1988 Jan;61(1):36–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3342298>
  78. Adamali HI, Maher TM. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2012;6:261–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055696>

79. Peng Z-Z, Hu G-Y, Shen H, Wang L, Ning W-B, Xie Y-Y, et al. Fluorofenidone attenuates collagen I and transforming growth factor-beta1 expression through a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent way in NRK-52E cells. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2009 Sep;14(6):565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712256>
80. Taniyama M, Ohbayashi S, Narita M, Nakazawa R, Hasegawa S, Azuma N, et al. Pharmacokinetics of an antifibrotic agent, pirfenidone, in haemodialysis patients. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1997;52(1):77–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9143872>
81. Huang N-Y, Ding L, Wang J, Zhang Q-Y, Liu X, Lin H-D, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of pirfenidone and its major metabolite after single and multiple oral doses in healthy Chinese subjects under fed conditions. *Drug Res (Stuttg)* [Internet]. 2013 Aug;63(8):388–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580109>
82. European Medicines Agency. Esbriet (pirfenidone) hard capsules: EU summary of product characteristics. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 5 Jan 2015.
83. Togami K, Kanehira Y, Tada H. Pharmacokinetic evaluation of tissue distribution of pirfenidone and its metabolites for idiopathic pulmonary fibrosis therapy. *Biopharm Drug Dispos* [Internet]. 2015 May;36(4):205–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487063>
84. Zhang Y, Jones KD, Achar-Zadeh N, Green G, Kukreja J, Xu B, et al. Histopathological and molecular analysis of idiopathic pulmonary fibrosis lungs from patients treated with pirfenidone or nintedanib. *Histopathology* [Internet]. 2019 Jan;74(2):341–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30152895>
85. Vicens-Zygmunt V, Estany S, Colom A, Montes-Worboys A, Machahua C, Sanabria AJ, et al. Fibroblast viability and phenotypic changes within glycated stiffened three-dimensional collagen matrices. *Respir Res* [Internet]. 2015 Jul 1;16(1):82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126411>
86. Ma Z, Zhao C, Chen Q, Yu C, Zhang H, Zhang Z, et al. Antifibrotic effects of a novel pirfenidone derivative in vitro and in vivo. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Dec;53:100–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394340>
87. Molina-Molina M, Machahua-Huamani C, Vicens-Zygmunt V, Llatjós R, Escobar I, Sala-Llinas E, et al. Anti-fibrotic effects of pirfenidone and rapamycin in primary IPF fibroblasts and human alveolar epithelial cells. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2018 Apr 27;18(1):63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703175>
88. Taguchi T, Nazneen A, Al-Shihri AA, Turkistani KA, Razzaque MS. Heat shock protein 47: a novel biomarker of phenotypically altered collagen-producing

- cells. *Acta Histochem Cytochem* [Internet]. 2011 Apr 28;44(2):35–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21614164>
89. Hisatomi K, Mukae H, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kakugawa T, Hara S, et al. Pirfenidone inhibits TGF- $\beta$ 1-induced over-expression of collagen type I and heat shock protein 47 in A549 cells. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2012 Jun 13;12:24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22694981>
  90. Kasai H, Allen JT, Mason RM, Kamimura T, Zhang Z. TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respir Res* [Internet]. 2005 Jun 9;6(1):56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15946381>
  91. Guo J, Yang Z, Jia Q, Bo C, Shao H, Zhang Z. Pirfenidone inhibits epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis in the rat silicosis model. *Toxicol Lett* [Internet]. 2019 Jan;300:59–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394303>
  92. Gurujeyalakshmi G, Hollinger MA, Giri SN. Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level. *Am J Physiol* [Internet]. 1999 Feb;276(2):L311-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9950894>
  93. Di Sario A, Bendia E, Macarri G, Candelaresi C, Taffetani S, Marzioni M, et al. The anti-fibrotic effect of pirfenidone in rat liver fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha1(I), TIMP-1 and MMP-2. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2004 Nov;36(11):744–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571005>
  94. Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Dis Model Mech* [Internet]. 2014 Feb;7(2):193–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24713275>
  95. Madtes DK, Elston AL, Kaback LA, Clark JG. Selective induction of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2001 May;24(5):599–607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350830>
  96. Corbel M, Theret N, Caulet-Maugendre S, Germain N, Lagente V, Clement B, et al. Repeated endotoxin exposure induces interstitial fibrosis associated with enhanced gelatinase (MMP-2 and MMP-9) activity. *Inflamm Res* [Internet]. 2001 Mar;50(3):129–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339500>
  97. Corbel M, Lanchou J, Germain N, Malledant Y, Boichot E, Lagente V. Modulation of airway remodeling-associated mediators by the antifibrotic compound, pirfenidone, and the matrix metalloproteinase inhibitor, batimastat, during acute lung injury in mice. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2001 Aug

- 24;426(1–2):113–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525779>
98. Rasooli R, Rajaian H, Pardakhty A, Mandegary A. Preference of Aerosolized Pirfenidone to Oral Intake: An Experimental Model of Pulmonary Fibrosis by Paraquat. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* [Internet]. 2018 Feb;31(1):25–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28696894>
  99. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev* [Internet]. 2000 Jan 15;14(2):163–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652271>
  100. Vermaelen K, Pauwels R. Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Sep 1;172(5):530–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879415>
  101. Bizargity P, Liu K, Wang L, Hancock WW, Visner GA. Inhibitory effects of pirfenidone on dendritic cells and lung allograft rejection. *Transplantation* [Internet]. 2012 Jul 27;94(2):114–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743547>
  102. Patel VI, Metcalf JP. Airway Macrophage and Dendritic Cell Subsets in the Resting Human Lung. *Crit Rev Immunol* [Internet]. 2018;38(4):303–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30806245>
  103. Hamidzadeh K, Christensen SM, Dalby E, Chandrasekaran P, Mosser DM. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2017 Feb 10;79:567–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959619>
  104. Toda M, Mizuguchi S, Minamiyama Y, Yamamoto-Oka H, Aota T, Kubo S, et al. Pirfenidone suppresses polarization to M2 phenotype macrophages and the fibrogenic activity of rat lung fibroblasts. *J Clin Biochem Nutr* [Internet]. 2018 Jul;63(1):58–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30087545>
  105. Jasper AE, McIver WJ, Sapey E, Walton GM. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Research* [Internet]. 2019;8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31069060>
  106. Trivedi R, Redente EF, Thakur A, Riches DWH, Kompella UB. Local delivery of biodegradable pirfenidone nanoparticles ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Nanotechnology* [Internet]. 2012 Dec 21;23(50):505101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23186914>
  107. Iyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation. *Inflammation* [Internet]. 2000

- Oct;24(5):477–91. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10921510>
108. Spond J, Case N, Chapman RW, Crawley Y, Egan RW, Fine J, et al. Inhibition of experimental acute pulmonary inflammation by pirfenidone. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2003;16(4):207–14. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850123>
109. Card JW, Racz WJ, Brien JF, Margolin SB, Massey TE. Differential effects of pirfenidone on acute pulmonary injury and ensuing fibrosis in the hamster model of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Toxicol Sci* [Internet]. 2003 Sep;75(1):169–80. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12832656>
110. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2008 Nov;118(11):3546–56. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18982161>
111. Visner GA, Liu F, Bizargity P, Liu H, Liu K, Yang J, et al. Pirfenidone inhibits T-cell activation, proliferation, cytokine and chemokine production, and host alloresponses. *Transplantation* [Internet]. 2009 Aug 15;88(3):330–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667934>
112. Hirano A, Kanehiro A, Ono K, Ito W, Yoshida A, Okada C, et al. Pirfenidone modulates airway responsiveness, inflammation, and remodeling after repeated challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2006 Sep;35(3):366–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675785>
113. Suda K, Kamiya K, Chiang B, Okada H, Mato N, Maekawa T, et al. A rare case of drug-induced hypersensitivity syndrome by pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Allergol Int* [Internet]. 2018 Jul;67(3):425–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29588165>
114. Hase I, Yamaguchi B, Takizawa H, Arakawa H, Sakuma H, Fujii K, et al. Pirfenidone-induced Eosinophilic Pleurisy. *Intern Med* [Internet]. 2017;56(14):1863–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28717083>
115. Grattendick KJ, Nakashima JM, Feng L, Giri SN, Margolin SB. Effects of three anti-TNF-alpha drugs: etanercept, infliximab and pirfenidone on release of TNF-alpha in medium and TNF-alpha associated with the cell in vitro. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2008 May;8(5):679–87. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387510>
116. Kaneko M, Inoue H, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Yamauchi S, et al. Pirfenidone induces intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) down-regulation on cultured human synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1998 Jul;113(1):72–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697986>

117. Chen J-F, Ni H-F, Pan M-M, Liu H, Xu M, Zhang M-H, et al. Pirfenidone inhibits macrophage infiltration in 5/6 nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2013 Mar 15;304(6):F676-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152296>
118. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci* [Internet]. 2018 Dec;27(12):1984–2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267440>
119. Epstein Shochet G, Wollin L, Shitrit D. Fibroblast-matrix interplay: Nintedanib and pirfenidone modulate the effect of IPF fibroblast-conditioned matrix on normal fibroblast phenotype. *Respirology* [Internet]. 2018 Aug;23(8):756–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29532550>
120. Korfei M, Stelmaszek D, MacKenzie B, Skwarna S, Chillappagari S, Bach AC, et al. Comparison of the antifibrotic effects of the pan-histone deacetylase-inhibitor panobinostat versus the IPF-drug pirfenidone in fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(11):e0207915. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30481203>
121. Saito Y, Azuma A, Matsuda K, Kamio K, Abe S, Gemma A. Pirfenidone exerts a suppressive effect on CCL18 expression in U937-derived macrophages partly by inhibiting STAT6 phosphorylation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2016 Dec;38(6):464–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788604>
122. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2008 Aug 20;590(1–3):400–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18598692>
123. Li M, Li Y, Li J, Zhao P, Bai Y, Feng S, et al. Long-Term Effects of TCM Yangqing Kangxian Formula on Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats via Regulating Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2017;2017:2089027. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387126>
124. Saito M, Chen-Yoshikawa TF, Suetsugu K, Okabe R, Takahagi A, Masuda S, et al. Pirfenidone alleviates lung ischemia-reperfusion injury in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2019 Jul;158(1):289–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30385019>
125. Ruwanpura SM, Rosli S, Tate MD. Lung Diseases. *Exp Suppl* [Internet]. 2018;108:61–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536168>

126. Pourgholamhossein F, Rasooli R, Pournamdari M, Pourgholi L, Samareh-Fekri M, Ghazi-Khansari M, et al. Pirfenidone protects against paraquat-induced lung injury and fibrosis in mice by modulation of inflammation, oxidative stress, and gene expression. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2018 Feb;112:39–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29273418>
127. Li X, Yan X, Wang Y, Wang J, Zhou F, Wang H, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates silica-induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells. *Exp Cell Res* [Internet]. 2018 Jan 15;362(2):489–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258746>
128. Li Y, Li H, Liu S, Pan P, Su X, Tan H, et al. Pirfenidone ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation. *Mol Immunol* [Internet]. 2018 Jul;99:134–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29783158>
129. Bedard K, Krause K-H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* [Internet]. 2007 Jan;87(1):245–313. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237347>
130. van der Vliet A, Janssen-Heininger YMW, Anathy V. Oxidative stress in chronic lung disease: From mitochondrial dysfunction to dysregulated redox signaling. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2018 Oct;63:59–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30098327>
131. M Davies A, G Holt A. Why antioxidant therapies have failed in clinical trials. *J Theor Biol* [Internet]. 2018 Nov 14;457:1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121293>
132. Misra HP, Rabideau C. Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation and scavenges hydroxyl radicals. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2000 Jan;204(1–2):119–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10718632>
133. Gaggini F, Laleu B, Orchard M, Fioraso-Cartier L, Cagnon L, Houngninou-Molango S, et al. Design, synthesis and biological activity of original pyrazolo-pyrido-diazepine, -pyrazine and -oxazine dione derivatives as novel dual Nox4/Nox1 inhibitors. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2011 Dec 1;19(23):6989–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041175>
134. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 1999 Oct;291(1):367–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10490926>
135. Shi S, Wu J, Chen H, Chen H, Wu J, Zeng F. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese

- volunteers. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2007 Oct;47(10):1268–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906160>
136. Plataki M, Cho SJ, Harris RM, Huang H-R, Yun HS, Schiffer KT, et al. Mitochondrial Dysfunction in Aged Macrophages and Lung during Primary *Streptococcus pneumoniae* Infection is Improved with Pirfenidone. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Jan 30;9(1):971. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700745>
  137. Wang Y, Wu Y, Chen J, Zhao S, Li H. Pirfenidone attenuates cardiac fibrosis in a mouse model of TAC-induced left ventricular remodeling by suppressing NLRP3 inflammasome formation. *Cardiology* [Internet]. 2013;126(1):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839341>
  138. Yamazaki T, Yamashita N, Izumi Y, Nakamura Y, Shiota M, Hanatani A, et al. The antifibrotic agent pirfenidone inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Hypertens Res* [Internet]. 2012 Jan 25;35(1):34–40. Available from: <https://www.nature.com/articles/hr2011139>
  139. Park H-S, Bao L, Kim Y-J, Cho I-H, Lee C-H, Hyun B-H, et al. Pirfenidone suppressed the development of glomerulosclerosis in the FGS/Kist mouse. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2003 Aug;18(4):527–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12923329>
  140. Cho ME, Smith DC, Branton MH, Penzak SR, Kopp JB. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Sep;2(5):906–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702727>
  141. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* [Internet]. 2009;37(5):1528–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930861>
  142. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev* [Internet]. 2015 May;29(3):153–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25468720>
  143. Zaidi A, Green L. Physiology of haemostasis. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. 2019 Mar;20(3):152–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472029919300050>
  144. Delavary BM, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RHJ. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology* [Internet]. 2011 Jul;216(7):753–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0171298511000027>
  145. Scully D, Sfyri P, Wilkinson HN, Acebes-Huerta A, Verpoorten S, Muñoz-Turrillas MC, et al. Optimising platelet secretomes to deliver robust tissue-



- specific regeneration. *J Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2020 Jan 11;14(1):82–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/term.2965>
146. Tang Y-Q, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* [Internet]. 2002 Dec;70(12):6524–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12438321>
  147. Cognasse F, Hamzeh H, Chavarin P, Acquart S, Genin C, Garraud O. Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2005 Apr 28;83(2):196–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1711.2005.01314.x>
  148. Mann KG. Factor VII-activating protease: coagulation, fibrinolysis, and atherothrombosis? *Circulation* [Internet]. 2003 Feb 11;107(5):654–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578860>
  149. Kingsley K, Huff JL, Rust WL, Carroll K, Martinez AM, Fitchmun M, et al. ERK1/2 mediates PDGF-BB stimulated vascular smooth muscle cell proliferation and migration on laminin-5. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2002 May 10;293(3):1000–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051759>
  150. Rennert RC, Sorkin M, Garg RK, Gurtner GC. Stem Cell Recruitment After Injury: Lessons for Regenerative Medicine. *Regen Med* [Internet]. 2012 Nov 20;7(6):833–50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/rme.12.82>
  151. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Sep 2;341(10):738–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471461>
  152. Wang P-H, Huang B-S, Horng H-C, Yeh C-C, Chen Y-J. Wound healing. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2018 Feb;81(2):94–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29169897>
  153. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* [Internet]. 2012;49(1):35–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797712>
  154. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 Aug 5;12(8):735. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/8/735>
  155. Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2019 Jun;146:97–125. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267742>

156. Tomic-Canic M, Wong LL, Smola H. The epithelialisation phase in wound healing: options to enhance wound closure. *J Wound Care* [Internet]. 2018 Oct 2;27(10):646–58. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/jowc.2018.27.10.646>
157. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* [Internet]. 2007 Jan;25(1):9–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X06001386>
158. Desmouliere A, Darby IA, Laverdet B, Bonté F. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2014 Nov;301. Available from: <http://www.dovepress.com/fibroblasts-and-myofibroblasts-in-wound-healing-peer-reviewed-article-CCID>
159. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2009;17(2):153–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19320882>
160. Witte MB, Barbul A. GENERAL PRINCIPLES OF WOUND HEALING. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1997 Jun;77(3):509–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610905705661>
161. Diegelmann, Robert F. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* [Internet]. 2004;9(1–3):283. Available from: <https://imrpess.com/journal/FBL/9/1/10.2741/1184>
162. Duca L, Floquet N, Alix AJ., Haye B, Debelle L. Elastin as a matrikine. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2004 Mar;49(3):235–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842803002786>
163. Almine JF, Wise SG, Weiss AS. Elastin signaling in wound repair. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev* [Internet]. 2012 Sep 26;96(3):248–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdrc.21016>
164. Hinz B, Mastrangelo D, Iselin CE, Chaponnier C, Gabbiani G. Mechanical Tension Controls Granulation Tissue Contractile Activity and Myofibroblast Differentiation. *Am J Pathol* [Internet]. 2001 Sep;159(3):1009–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010617762>
165. Tomasek JJ, Haaksma CJ, Schwartz RJ, Howard EW. Whole animal knockout of smooth muscle alpha-actin does not alter excisional wound healing or the fibroblast-to-myofibroblast transition. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2013 Jan 18;21(1):166–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12001>
166. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg* [Internet]. 1998 Aug;176(2):26S–38S. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961098001834>

167. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune Regulation of Skin Wound Healing: Mechanisms and Novel Therapeutic Targets. *Adv wound care* [Internet]. 2018 Jul 1;7(7):209–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29984112>
168. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 Dec 11;17(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27973441>
169. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2012 Jul;25(7):304–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713781>
170. Cano Sanchez M, Lancel S, Boulanger E, Neviere R. Targeting Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Impaired Wound Healing: A Systematic Review. *Antioxidants* [Internet]. 2018 Jul 24;7(8):98. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/8/98>
171. ASLANKOÇ R, DEMİRCİ D, İNAN Ü, YILDIZ M, ÖZTÜRK A, ÇETİN M, et al. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Derg* [Internet]. 2019 Sep 1;26(3):362–9. Available from: <http://dergipark.org.tr/tr/doi/10.17343/sdutfd.566969>
172. Serra MB, Barroso WA, da Silva NN, Silva S do N, Borges ACR, Abreu IC, et al. From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound Healing. *Int J Inflam* [Internet]. 2017;2017:3406215. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28811953>
173. Häkkinen L, Koivisto L, Gardner H, Saarialho-Kere U, Carroll JM, Lakso M, et al. Increased expression of beta6-integrin in skin leads to spontaneous development of chronic wounds. *Am J Pathol* [Internet]. 2004 Jan;164(1):229–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695336>
174. Usui ML, Mansbridge JN, Carter WG, Fujita M, Olerud JE. Keratinocyte migration, proliferation, and differentiation in chronic ulcers from patients with diabetes and normal wounds. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2008 Jul;56(7):687–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413645>
175. Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochim Biophys acta Mol cell Res* [Internet]. 2017 Nov;1864(11 Pt B):2220–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797647>
176. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 2: role of

- growth factors in normal and pathological wound healing: therapeutic potential and methods of delivery. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2012 Aug;25(8):349–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820962>
177. Grimes MD, Tesdahl BA, Schubbe M, Dahmouh L, Pearlman AM, Kreder KJ, et al. Histopathology of Anterior Urethral Strictures: Toward a Better Understanding of Stricture Pathophysiology. *J Urol* [Internet]. 2019 Oct;202(4):748–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091176>
  178. Chua KJ, Mikhail M, Patel H V, Tabakin AL, Doppalapudi SK, Sterling J, et al. Treatment of Urethral Stricture Disease in Women: Nonsystematic Review of Surgical Techniques and Intraoperative Considerations. *Res reports Urol* [Internet]. 2021;13:381–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34189132>
  179. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 Feb;17(2):517–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080594>
  180. Zehender A, Li Y-N, Lin N-Y, Stefanica A, Nüchel J, Chen C-W, et al. TGF $\beta$  promotes fibrosis by MYST1-dependent epigenetic regulation of autophagy. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Jul 20;12(1):4404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34285225>
  181. Conidi A, Cazzola S, Beets K, Coddens K, Collart C, Cornelis F, et al. Few Smad proteins and many Smad-interacting proteins yield multiple functions and action modes in TGF $\beta$ /BMP signaling in vivo. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2011;22(5–6):287–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119658>
  182. Walker NM, Belloli EA, Stuckey L, Chan KM, Lin J, Lynch W, et al. Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) and mTORC2 as Key Signaling Intermediates in Mesenchymal Cell Activation. *J Biol Chem* [Internet]. 2016 Mar 18;291(12):6262–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755732>
  183. García L, Hernández I, Sandoval A, Salazar A, Garcia J, Vera J, et al. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* [Internet]. 2002 Dec;37(6):797–805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445421>
  184. Amerikan Veteriner Hekimleri Birliği [İnternetteki ana sayfa] ötanaziye ilişkin c2009 AVMA yönergeleri [Haziran 2007’de güncellendi] [Son erişim tarihi 23 Kasım 2010]. [http://www.avma.org/issues/animal\\_welfare/euthanasia.pdf](http://www.avma.org/issues/animal_welfare/euthanasia.pdf) adresinden ulaşılabilir.

185. 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* [Internet]. 2000 Nov;164(5):1776–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025768>
186. Aydın A, Sönmez MG, Oltulu P, Kocabaş R, Öztürk Sönmez L, Özcan S, et al. Histopathologic Evaluation of the Effects of Intraurethral Platelet Rich Plasma in Urethral Trauma Experimentally Induced in Rat Model. *Urology* [Internet]. 2020 Jul;141:187.e9-187.e14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302623>
187. Türkmen E, Pata YS. Prevention of tracheal stenosis with pirfenidone after tracheotomy: An experimental study. *Laryngoscope* [Internet]. 2019 May;129(5):E178–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30585325>
188. Orozco-Perez J, Aguirre-Jauregui O, Salazar-Montes AM, Sobrevilla-Navarro AA, Lucano-Landeros MS, Armendáriz-Borunda J. Pirfenidone prevents rat esophageal stricture formation. *J Surg Res* [Internet]. 2015 Apr;194(2):558–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491173>
189. Peng X, Guo H, Chen J, Wang J, Huang J. The effect of pirfenidone on rat chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and its mechanisms. *Prostate* [Internet]. 2020 Sep;80(12):917–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32569423>
190. Shimizu T, Kuroda T, Hata S, Fukagawa M, Margolin SB, Kurokawa K. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int* [Internet]. 1998 Jul;54(1):99–109. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648068>
191. Ueshima E, Fujimori M, Kodama H, Felsen D, Chen J, Durack JC, et al. Macrophage-secreted TGF- $\beta$ 1 contributes to fibroblast activation and ureteral stricture after ablation injury. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2019 Jul 1;317(7):F52–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31017012>